

Nestlé Nutrition Institute Workshop Series | Vol. 81

---

# Bebé con peso bajo al nacer: nacido muy pronto o muy pequeño

Nestlé  
Nutrition Institute

Nestlé Nutrition Institute Workshop | Vol. 81

---

# **Bebé con peso bajo al nacer: nacido muy pronto o muy pequeño**

Magaliesburg, Sudáfrica, 2014

Editores

*Nicholas D. Embleton*

*Joanne Katz*

*Ekhard E. Ziegler*

**Nestlé**  
**Nutrition Institute**



# Contenido

- 1 Crecimiento de recuperación, y evolución metabólica y cognitiva en adolescentes nacidos antes del término**  
*Nicholas D. Embleton, Thomas Skeath*
- 14 Crecimiento de recuperación: mecanismos básicos**  
*Ian J. Griffin*
- 29 Alimentación del neonato con peso bajo para la edad gestacional de mayor tamaño en un ambiente con pocos recursos**  
*Gert F. Kirsten*
- 43 Incidencia mundial del nacimiento pretérmino**  
*James M. Tielsch*
- 52 Prevalencia mundial del nacimiento de neonatos pequeños para la edad gestacional**  
*Robert E. Black*
- 62 Fortificación de la leche materna en la India**  
*Neelam Kler, Anup Thakur, Manoj Modi, Avneet Kaur, Pankaj Garg, Arun Soni y Satish Saluja*
- 72 Fortificación de la leche materna**  
*Karen Simmer*
- 85 Riesgo de mortalidad en los neonatos pequeños para la edad gestacional a término y prematuros**  
*Joanne Katz, Anne C. C. Lee, Naoko Kozuki y Robert E. Black*
- 96 Factores de riesgo nutricionales y reproductivos para la obtención de neonatos pequeños para la edad gestacional y prematuros**  
*Naoko Kozuki, Anne C. C. Lee, Robert E. Black y Joanne Katz*
- 113 Prevención de la restricción del crecimiento intrauterino y el nacimiento pretérmino mediante el tratamiento antibiótico empírico en mujeres embarazadas: revisión de las publicaciones**  
*Per Ashorn, Hanna Vanhala, Outi Pakarinen, Ulla Ashorn y Ayesha De Costa*

**131 Papel de nutrientes específicos en los neonatos con peso bajo al nacer**

*Jatinder Bhatia*

**146 ¿Debemos promover el crecimiento recuperación o la aceleración del crecimiento en los neonatos con peso bajo al nacer?**

*Atul Singhal*

**160 El retraso del crecimiento persiste a pesar de una alimentación óptima: ¿son los servicios sanitarios parte de la solución?**

*Andrew J. Prendergast y Jean H. Humphrey*

Embleton ND, Katz J, Ziegler EE (eds): Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 81, pp 61–71, (DOI: 10.1159/000365805) Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG., Basel, © 2015

---

# Crecimiento de recuperación, y evolución metabólica y cognitiva en adolescentes nacidos antes del término

Nicholas D. Embleton · Thomas Skeath

Newcastle Hospitals NHS Foundation Trust y Newcastle University, Newcastle upon Tyne, RU

---

## Resumen

La tasa mundial de nacimientos pretérmino está incrementando. La supervivencia también ha mejorado, incluso para los neonatos inmaduros, lo que implica que un número mayor de neonatos prematuros sobrevive hasta una fase posterior de la vida. Esto ha llevado a dirigir mayor atención a su evolución a largo plazo. El interés reciente en torno a los orígenes de la salud y la enfermedad en el desarrollo ha puesto en relieve la importancia del crecimiento y las exposiciones nutricionales en la fase temprana de la vida en relación con enfermedades crónicas como la cardiovascular, la osteoporosis y la diabetes tipo 2. Existe evidencia que vincula el nacimiento pretérmino y el crecimiento deficiente *in utero* con una peor evolución cognitiva a largo plazo, también prueba una relación entre un crecimiento más rápido durante ciertos periodos tempranos de la vida y una evolución metabólica adversa. Los datos actuales sugieren que diversas evoluciones metabólicas se ven afectadas por el nacimiento pretérmino, y que los sobrevivientes adultos pudieran tener mayor probabilidad de desarrollar ciertas afecciones crónicas. Existen datos que revelan que el crecimiento de recuperación durante el periodo neonatal y la lactancia pudiera afectar estos resultados posteriores, pero los hallazgos de los estudios son inconsistentes. Además, resulta claro que los factores del estilo de vida durante la niñez y la adolescencia tienen un impacto fuerte sobre la enfermedad metabólica, que pudiera superar la magnitud de los efectos del crecimiento y las exposiciones nutricionales en una fase temprana.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

## Introducción

Mejorías drásticas de la atención neonatal durante las últimas dos o tres décadas han permitido la supervivencia a largo plazo de un número creciente

de neonatos prematuros.<sup>1</sup> En países económicamente avanzados, la supervivencia a las 24 semanas de gestación (16 semanas de prematuridad) ahora es frecuente. Incluso en países con menos recursos, la supervivencia de los neonatos con peso muy bajo al nacer (< 1 500 g) es cada vez más común. En todo el mundo, se verifican cada año más de 15 millones de nacimientos pretérmino, y al parecer estas tasas aumentarán.<sup>1</sup> Las causas del incremento de la tasa de nacimiento pretérmino son complejas, pero revelan los cambios de la edad materna en el momento del primer embarazo, el incremento de la incidencia de embarazos múltiples (gemelares y otros) y el uso creciente de tecnologías para reproducción asistida, como la fertilización *in vitro*. El nacimiento pretérmino se relaciona con costos elevados por atención de la salud a corto y largo plazo, y es una problemática de salud pública importante en todos los países. La gran mayoría de los nacidos pretérmino (< 37 semanas de gestación) también cursan con peso bajo al nacer (PBN, < 2.5 kg), no obstante, los costos metabólicos y cognitivos de la prematuridad difieren de los derivados del PBN. Esto tiene relevancia debido a que las estrategias nutricionales y su impacto a largo plazo necesitan optimizarse en cada individuo: la estrategia de “una talla para todos” para los neonatos con PBN no permite optimizar su evolución metabólica y cognitiva. La provisión de los mismos “ingresos” y la espera de los mismos “egresos” en un neonato prematuro de 2 kg con PBN y crecimiento intrauterino apropiado en comparación con un neonato a término de 2 kg con PBN y restricción grave del crecimiento intrauterino (RCIU) no permiten optimizar los resultados poblacionales.

El crecimiento es una característica fundamental en todas las especies de mamíferos, e implica un incremento de las medidas auxológicas (peso, longitud y diámetro cefálico) junto con los cambios en la composición corporal. Durante el proceso de crecimiento se producen cambios en la estructura y la función de los órganos, y también en la respuesta a estímulos endocrinos. La adolescencia es un periodo importante, en particular debido al impacto de la pubertad y las señales endocrinas cambiantes. La revisión de los resultados de crecimiento en una fase temprana de la edad adulta también es importante. Sin embargo, existen pocos estudios en adultos jóvenes nacidos en la “era moderna” de la medicina neonatal, en la que se ha extendido el uso prenatal de esteroides y surfactante artificial.

### **Origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo**

En los últimos años, el concepto de origen de la salud y la enfermedad en el desarrollo ha ganado cada vez más prominencia en los estudios científicos.<sup>2</sup> Estudios en animales realizados en la década de 1950 revelaron relaciones entre los patrones tempranos de crecimiento (dependientes del consumo nutricional), el tamaño posterior y la evolución metabólica.<sup>3</sup> Sin embargo, las

implicaciones más amplias de estos hallazgos no ganaron importancia científica hasta el final de la década de 1980 y el inicio de la de 1990, en la que se documentó la relevancia del impacto del crecimiento temprano sobre la enfermedad crónica del adulto (diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular) en estudios epidemiológicos. En una serie de documentos seminales, Barker demostró relaciones claras entre el tamaño al nacer y el riesgo posterior de enfermedad crónica, los nacidos a término con PBN presentan riesgos sustancialmente mayores.<sup>4</sup> El tamaño al nacer, es decir, el PBN en este contexto, se utilizó como indicador del crecimiento fetal. Estos estudios exploraron de manera predominante la evolución de los individuos nacidos a término.

Los estudios conducidos por el equipo de Lucas y Singhal ampliaron estos conceptos, tanto al confirmar las asociaciones en estudios controlados y aleatorizados (ECA) en neonatos prematuros, como al resaltar la importancia de los patrones de crecimiento de la vida posnatal temprana en relación con la evolución durante la adolescencia.<sup>5-7</sup> Mientras que los datos del grupo de Barker sugirieron beneficios por tener una talla mayor durante la lactancia, que se concentraban en la evolución durante la fase avanzada de la edad adulta, en tanto Singhal detectó que el crecimiento rápido en el periodo posnatal inmediato pudiera ser el factor clave relacionado con el mayor incremento del riesgo metabólico posterior. El crecimiento más lento *in utero* podía no dar origen a un daño metabólico posterior, a menos que le siguiera un periodo de crecimiento posnatal rápido.

La relevancia para los individuos nacidos antes del término es enorme, y en la actualidad no reconocida. El nacimiento pretérmino a menudo constituye el resultado final de una gestación comprometida, y muchos neonatos pretérmino muestran signos de RCIU al nacer.<sup>8,9</sup> El nacimiento pretérmino pudiera derivar de la inducción por problemas maternos o fetales, como en el caso de la hipertensión inducida por el embarazo o la preclampsia. Los neonatos pretérmino requieren algún tiempo para tolerar la alimentación enteral y tienen que superar muchos retos, entre otros la inmadurez gastrointestinal, que pudiera manifestarse por alteraciones de la motilidad, malabsorción o patrones de colonización microbiana anormales.<sup>10</sup> Además, las limitaciones metabólicas, como la hiperglucemia y los retos técnicos para la provisión de la nutrición parenteral (p. ej., composición de aminoácidos y ácidos grasos, solubilidad mineral, etc.) implican que la mayor parte de los neonatos prematuros no crecen en forma adecuada durante los primeros días y semanas tras el nacimiento.<sup>11</sup> Aunque el crecimiento que trata de corresponder al observado *in utero* se promueve como uno de los objetivos importantes de la nutrición neonatal, no existen estudios que definan el patrón óptimo de crecimiento en los neonatos pretérmino, en particular cuando se consideran los orígenes de la salud y la enfermedad en el desarrollo. No obstante, la mayor parte de los neonatos prematuros egresan del hospital con pesos considerablemente inferiores a los percentiles de na-



cimiento. Numerosos estudios de observación han mostrado relaciones sólidas entre el crecimiento temprano y la evolución posterior del neurodesarrollo.<sup>12</sup> Tienen el respaldo de ECA de seguimiento a largo plazo, que revelan que el consumo temprano de nutrimentos es un modulador clave de la evolución cognitiva posterior.<sup>13</sup>

### **Crecimiento de recuperación, aceleración del crecimiento y ganancia ponderal**

El concepto de “crecimiento de recuperación” se utilizó por primera vez por Prader y Tanner al inicio de la década de 1960 para describir un periodo de crecimiento rápido posterior a otro de inhibición del crecimiento, y solía hacer referencia al crecimiento lineal (o talla).<sup>14</sup> La velocidad del crecimiento en este periodo, el crecimiento lineal expresado en centímetros por semana o la ganancia ponderal en gramos o kilogramos por día, se ubica por encima de las normas estadísticas para la edad o la etapa de desarrollo/madurez. El efecto de este periodo de incremento de la velocidad del crecimiento es llevar de nuevo al individuo al percentil de crecimiento previo al periodo de restricción. Cuando se analiza desde la perspectiva del neonato prematuro, queda claro que es difícil definir este proceso de manera similar. El crecimiento fetal no puede valorarse en forma directa: si bien un ultrasonido *in utero* puede dar alguna indicación en torno al cambio de los parámetros auxológicos, toma como referencia normas poblacionales que pudieran no aplicar a todos los fetos. Muchos nacimientos pretérmino son espontáneos y se cuenta con un monitoreo fetal limitado. Puesto que existe una relación circular entre los genes y el ambiente, de manera similar no es posible definir si el crecimiento es apropiado o si se encuentra restringido desde la perspectiva del “potencial genético” del neonato. Con mucha frecuencia, el crecimiento de recuperación se define en función de la posición en una gráfica de crecimiento, un cruce de percentiles hacia los más altos o un incremento de la calificación de la desviación estándar (CDE) del peso (o la talla) revelan la recuperación. Incluso si la posición percentil en el momento del nacimiento se recupera, pudiera no ser posible afirmar que se presentó una recuperación completa, toda vez que el peso al nacer también es un reflejo de cualquier grado de RCIU.

Si bien el “crecimiento de recuperación” tiene que implicar una “aceleración del crecimiento”, pudiera ayudar a conceptualizar un escenario distinto en el que la aceleración del crecimiento resulte en el alcance de un percentil de peso o talla superior al apropiado en el individuo (desde la perspectiva homeostásica o fisiológica). Un ejemplo de esto puede identificarse en neonatos a término alimentados con fórmula en lugar de leche materna. Los neonatos alimentados con fórmula muestran una mayor ganancia ponderal y longitudinal temprana que aquéllos que se alimentan con leche materna, quizá como

consecuencia de un incremento del volumen o por diferencias en la calidad de la leche. La leche de fórmula contiene una mayor cantidad de proteínas, de tal modo que incluso con un mismo volumen de consumo los neonatos alimentados con fórmula pueden ingerir hasta 50% más proteínas. Este exceso de proteínas puede estimular al factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) y otros procesos endocrinos, que generan una ganancia ponderal más rápida, es decir, una aceleración del crecimiento.<sup>15</sup> Es importante volver a enfatizar que el crecimiento implica tanto un aumento de las medidas auxológicas como una modificación apropiada de la composición corporal. Si bien la ganancia ponderal suele utilizarse para implicar la presencia de “crecimiento”, se pueden observar patrones de ganancia ponderal similares en individuos que experimentan patrones muy distintos de cambios en la composición corporal, es decir, en la acumulación de masa adiposa y magra (MM). Esto es particularmente importante en la adolescencia, en la que las medidas auxológicas y el índice de masa corporal (IMC) pudieran ser medidas insensibles de adiposidad.<sup>16</sup>

De acuerdo con las definiciones anteriores, muchos neonatos prematuros presentan crecimiento de recuperación una vez que sus patologías respiratorias o gastrointestinales agudas se resuelven durante el periodo de hospitalización inicial. Aunque muchos neonatos prematuros egresan con un peso inferior al percentil 10, muchos también muestran crecimiento de recuperación en el periodo inmediato tras el egreso y durante la lactancia. El crecimiento de recuperación en estos periodos puede acelerarse mediante el uso de una fórmula enriquecida administrada tras el egreso, no obstante, los beneficios funcionales de esta estrategia siguen sin definirse.<sup>17</sup> A largo plazo, la mayor parte de los neonatos prematuros y con PBN tienden a mostrar una recuperación gradual durante la lactancia y la niñez, de tal manera que muy pocos quedan fuera de los intervalos de confianza de 95% de la población para el peso y la talla en la adolescencia, si bien a menudo siguen siendo más pequeños que sus coetáneos.

Resulta claro que el crecimiento no es lo mismo que ganancia ponderal, pero el peso es una medida simple y precisa y tiende a reflejar los cambios del crecimiento lineal de manera razonable, en especial después de las primeras semanas posnatales. El crecimiento lineal es en extremo importante, sin embargo se cuantifica con poca frecuencia en la práctica clínica, y tiende a ser menos preciso. Algunas medidas alternativas del crecimiento lineal, como la longitud “tibial” (o longitud rodilla-talón) pueden ser muy precisas en manos experimentadas, pero carecen de validez externa, toda vez que no existen valores de referencia. El crecimiento de la cabeza es fácil de medir y refleja el tamaño del cerebro. Sin embargo, muchos neonatos prematuros desarrollan un aplastamiento craneal extrauterino durante la permanencia en el servicio de neonatología, y es difícil compensar el cambio de la configuración de la cabeza en las

gráficas de crecimiento. La composición corporal es difícil de cuantificar en la práctica clínica de rutina, e incluso en los ámbitos de investigación las técnicas que se utilizan con más frecuencia (como la absorciometría dual con rayos X, DEXA) asumen muchos elementos y pudieran carecer de validez externa, en particular cuando se toma en consideración la masa adiposa (MA). Así que no resulta sorprendente que los estudios sobre crecimiento de recuperación en neonatos prematuros tiendan a recurrir al peso como indicador principal.

### **Evolución de los adolescentes nacidos antes del término**

El nacimiento pretérmino se relaciona con un incremento del riesgo de distintas evoluciones adversas en cuanto al crecimiento, el metabolismo y de tipo cognitivo. Mientras muchos individuos muestran crecimiento de recuperación, los nacidos antes del término tienden a ser un poco más pequeños durante la adolescencia y los primeros años de la edad adulta. Esto pudiera no importar en gran medida al individuo, a menos que su tamaño se quedara claramente fuera de los intervalos de confianza de 95%, es decir, que no hubiera una evolución funcional en cuanto al crecimiento. Los adolescentes nacidos antes del término muestran un incremento de la incidencia de densidad ósea baja, aumento de la presión arterial (PA), resistencia a la insulina y adiposidad anómala, no obstante, los estudios muestran efectos inconsistentes.<sup>18</sup> A pesar de esto, todos éstos se consideran marcadores sustitutos de las enfermedades crónicas en una fase posterior de la vida adulta, como osteoporosis, hipertensión, diabetes tipo 2 y obesidad. Es posible argumentar que la evolución a largo plazo más relevante del nacimiento pretérmino es el compromiso del desarrollo cognitivo. Las pruebas globales sobre el cociente de desarrollo (p. ej., Escalas de Bayley del desarrollo infantil) muestran que muchos neonatos prematuros presentan un compromiso significativo durante la lactancia, con estudios a largo plazo que revelan un patrón cambiante durante la niñez y la adolescencia.<sup>19</sup> Muchos individuos con discapacidad moderada durante la lactancia no se consideran a sí mismos como discapacitados, o que tienen una calidad de vida mala en la adolescencia. El grado al cual la evolución cognitiva o neuroconductual es modificable sigue por determinarse, sin embargo, existe evidencia que sugiere que la nutrición tiene una participación central. Incluso si el crecimiento depende de muchos factores, existe evidencia sólida derivada de estudios experimentales en torno a que la calidad y la cantidad de los nutrientes determinan patrones de crecimiento.<sup>13</sup> El crecimiento puede ser un indicador importante de la evolución posterior, pero no es en sí mismo el mecanismo que vincula a la nutrición temprana con la evolución metabólica o cognitiva posterior.

Una revisión sistemática grande reciente exploró la asociación entre el nacimiento pretérmino y la evolución metabólica en una fase posterior de la vida.

En una revisión grande con más de 17 000 adultos nacidos antes del término y 295 000 al término, el nacimiento pretérmino se relacionó con PA sistólica y diastólica significativamente mayores, así como con concentraciones más altas de lipoproteínas de baja densidad.<sup>20</sup> Sin embargo, no se detectaron diferencias significativas en cuanto a la resistencia a la insulina (con base en las concentraciones preprandiales de glucosa o insulina). Esto pudiera derivar de las poblaciones estudiadas, o las pruebas usadas, pero difiere de una revisión sistemática reciente realizada por el grupo de los autores, en la que se demostró una disminución de la sensibilidad a la insulina a todo lo largo del ciclo de vida en los individuos nacidos antes del término.<sup>21</sup> Dada la heterogeneidad de la población y la técnica, no fue posible someter los datos a un metaanálisis para identificar un efecto general, pero una serie de cohortes bien caracterizadas mostró evidencia de incremento de la resistencia a la insulina en los individuos (lo que incluye a los adolescentes) nacidos antes del término. Necesariamente, uno de los problemas para analizar este tipo de resultados a largo plazo son las pérdidas para el seguimiento en el transcurso del tiempo, y el hecho de que los adolescentes y los adultos jóvenes reflejen los efectos de la atención neonatal de hace 20 o 30 años, lo que pudiera no corresponder a las poblaciones y las prácticas actuales.

Si bien pocas investigaciones también exploran las relaciones entre el crecimiento de recuperación y la evolución de los adolescentes, un estudio de cohorte holandés grande sobre nacimiento pretérmino (promedio, 29 semanas de gestación)<sup>22</sup> mostró una asociación débil entre una ganancia ponderal de recuperación más rápida y la resistencia a la insulina en la adolescencia tardía (edad, 19 años). Esta relación fue significativa para la CDE del peso a los 3 meses después del término, pero el estudio no exploró la distribución temporal precisa de la ganancia ponderal, es decir, si se trató de un fenómeno con predominio previo o posterior al egreso. En un estudio similar, se comparó a adultos jóvenes (18 a 24 años) con antecedente de nacimiento pretérmino (promedio, 32 semanas de gestación) con controles pareados nacidos a término.<sup>23</sup> La ganancia de peso para la talla previa al término se asoció con el porcentaje de MA en el adulto, en tanto una ganancia de peso para la talla entre el término y los 3 meses se asoció con las concentraciones de colesterol y lipoproteínas de baja densidad en el adulto. No existió alguna relación significativa entre la sensibilidad a la insulina en el adulto y la ganancia ponderal ocurrida entre el nacimiento y el alcance del término, el alcance del término y los 3 meses de vida extrauterina, o periodos posteriores.

Una serie reciente de documentos de Belfort y colaboradores hace énfasis en la relación que existe entre el crecimiento durante la niñez temprana y la evolución metabólica y cognitiva posterior. Un estudio de seguimiento con 911 niños nacidos antes del término (6 a 8 años) analizó la asociación entre la ganancia ponderal durante el primer año de vida y mostró que por cada unidad de incremento de la calificación z del peso (CDE) adicional, la PA sistólica fue 0.7 mm Hg superior y el IQ (cuantificado con la Escala de

inteligencia de Wechsler para niños III) fue 1.9 puntos mayor.<sup>24</sup> Los autores concluyeron que al parecer existirían ventajas modestas para el neurodesarrollo con una ganancia ponderal infantil más rápida, sólo con efectos discretos relacionados con la PA. Sigue por determinarse si efectos similares se observarán en la adolescencia. En un estudio adicional, los mismos autores analizaron el efecto de un crecimiento infantil más rápido sobre el IQ a los 8 y 18 años de edad.<sup>25</sup> En los dos puntos temporales en los que se valoró el resultado, los efectos fueron similares. El crecimiento lineal rápido más temprano se relacionó con un riesgo menor de IQ bajo, pero un riesgo mayor de sobrepeso y obesidad. Quizá no resulte sorprendente que se relacionara una ganancia más rápida del IMC en todos los intervalos de la lactancia con un riesgo más alto de sobrepeso u obesidad en una fase posterior de la vida, pero al parecer una mayor ganancia del IMC entre los 4 y 12 meses generaba un beneficio derivado de una disminución del riesgo de tener un IQ bajo. Si se toman estos y otros datos en conjunto, que sugieren que pudiera haber compensaciones que el clínico necesita valorar.<sup>26</sup> La disminución de la posibilidad de tener un IQ bajo pudiera implicar un costo metabólico. La compensación dependerá del individuo específico. El crecimiento de recuperación rápido tras la RCIU pudiera conllevar el riesgo más alto de evolución metabólica adversa. Los neonatos inmaduros podrían tener un mayor potencial de ganancia para el neurodesarrollo que aquéllos con nacimiento pretérmino moderado. Si bien no existen datos para sugerir que los lactantes nacidos a término con RCIU tienen algún beneficio para el neurodesarrollo con la recuperación rápida, queda claro que la estrategia de “una talla para todos” en cuanto al manejo nutricional no puede aplicarse a todos los neonatos con PBN.

### **Estudio de crecimiento en neonatos prematuros en Newcastle**

En fecha reciente se exploraron las relaciones entre el crecimiento de recuperación y la evolución durante el periodo neonatal, la lactancia, la niñez y la adolescencia en una cohorte bien caracterizada de neonatos prematuros reclutados en su origen para participar en uno de dos ECA durante el periodo neonatal.<sup>27</sup> En resumen, se reclutó a más de 200 neonatos prematuros con PBN para a) un estudio tras el egreso en el que se comparó una fórmula estándar con una fórmula para prematuros (FP) tras el egreso, que incluyó un grupo con “entrecruzamiento” en el que se retiró la FP y se sustituyó por una fórmula estándar al alcanzar el término; o b) un estudio en el que se utilizó una FP con una concentración proteica variable a partir del periodo previo al egreso (con alrededor de 32 semanas de edad corregida) y con la que se continuó tras el egreso hasta 12 semanas después de alcanzar el término.<sup>28,29</sup> Se incluyeron grupos controles de neonatos que recibían leche materna. Los sujetos recibieron seguimiento estre-

cho durante los primeros 2 años de vida, con medición del crecimiento a intervalos regulares (peso, longitud y perímetro cefálico) y se valoró su composición corporal utilizando DEXA para obtener medidas de la MA, la MM y la masa mineral ósea. Las medidas auxológicas se convirtieron en CDE, utilizando referencias de crecimiento poblacionales, y la ganancia ponderal se obtuvo mediante sustracción, para calcular la modificación de la CDE durante el periodo en cuestión. En general, los estudios revelaron tasas mayores de crecimiento en los neonatos con fórmula enriquecida, que no se relacionó con un exceso de deposición de MA. Además, cuantificaciones cuidadosas de los volúmenes de consumo revelaron que los lactantes que recibían una densidad calórica menor mostraban una regulación positiva del volumen ingerido, de tal manera que el consumo energético general entre ambos grupos (FP o fórmula estándar) era el mismo. Esto implica que cualquier efecto a largo plazo observado en el estudio de los dos grupos principales pudiera derivar de diferencias en cuanto al consumo proteico (toda vez que la proporción entre proteínas y sustratos energéticos difería) y no del energético. Asimismo, sugiere relaciones complejas entre el crecimiento y el control del apetito.

Los niños alimentados con fórmula en el estudio realizado tras el egreso fueron revisados a los 10 años de edad y se valoró su cognición (92 de 103 legibles, 80%). La cohorte completa de niños se sometió a una revisión adicional entre los 11 y 12 años de edad ( $n = 153$ ) y la valoración incluyó el crecimiento, la composición corporal (DEXA), medidas de sensibilidad a la insulina (glucemia e insulina preprandiales) y perfil lipídico plasmático (102 consintieron a los estudios en sangre invasivos). Los datos de estos estudios se encuentran en prensa o en espera de ser publicados, pero indican lo siguiente: 1) no se observaron beneficios cognitivos a largo plazo con la FP en comparación con la fórmula estándar; 2) existe una desventaja cognitiva aparente en los niños a quienes se cambió de la FP a la fórmula estándar de manera abrupta en el momento del término (grupo con entrecruzamiento); 3) se encontraron asociaciones positivas entre la ganancia ponderal de recuperación (incremento de la CDE) o el crecimiento cefálico durante la lactancia y los dominios específicos de la cognición posterior; 4) se identificaron relaciones positivas entre la ganancia ponderal de recuperación antes del egreso y una mayor sensibilidad a la insulina durante la adolescencia; 5) existieron asociaciones negativas entre la ganancia ponderal de recuperación y la sensibilidad a la insulina de inmediato tras el egreso y durante la niñez; 6) existieron relaciones positivas entre la ganancia ponderal durante la lactancia y la masa mineral ósea en el adolescente.

Los datos son congruentes con la literatura existente, al demostrar asociaciones claras entre el crecimiento temprano y la evolución posterior, pero sugieren que pudiera no existir una desventaja metabólica tras la ganancia ponderal más rápida cuando se toma en consideración todo el periodo previo al egreso. Éstos respaldan la noción de que el periodo posterior al egreso es

importante en cuanto a los efectos a más largo plazo, lo que sugiere que la deficiencia energética (disminución del consumo calórico) en una fase crítica de crecimiento cerebral rápido pudiera tener efectos deletéreos, pero también que la ganancia ponderal rápida tras el egreso pudiera traer consigo resultados metabólicos peores. Esta paradoja aparente entre el periodo previo y el inmediato posterior al egreso pudiera explicarse a partir de la composición de la ganancia ponderal. En el periodo de varias semanas previo al egreso, las tasas mayores de ganancia ponderal pudieran reflejar mejor el depósito de MM, y determinar una mayor sensibilidad a la insulina en una fase posterior de la vida. De manera alternativa, una ganancia ponderal mayor pudiera corresponder a la existencia de lactantes más saludables (incluso si el efecto persistiera una vez hechos los ajustes en cuanto a la gravedad de la enfermedad). La ganancia ponderal en el periodo inmediato tras el egreso (edad corregida de alrededor de 36 semanas hasta el término) tiene una duración relativamente corta, y por lo tanto resulta más probable que las ganancias más rápidas deriven de diferencias en cuanto a la acumulación de MA.

### **Crecimiento e inferencia de causalidad**

Los mecanismos que ligán al crecimiento temprano y a la evolución en el adolescente son complejos, y es probable que reciban influencia e interactúen con distintos factores, algunos de los cuales siguen siendo desconocidos, por ejemplo, la existencia de polimorfismos genéticos específicos. En tanto existen asociaciones claras con el crecimiento temprano, dos de las preguntas principales que persisten guardan una relación entre sí y son: 1) el grado al cual el crecimiento es un indicador confiable del consumo y la condición nutricionales —¿qué es lo que implica la relación entre el crecimiento de recuperación temprano y los efectos metabólicos posteriores desde la perspectiva de los mecanismos? 2) la dirección del vínculo causal —en estudios de observación existe un riesgo de relación causal inversa.

Si bien la nutrición es el determinante principal del crecimiento, algunos de los estudios previos de los autores han demostrado que las diferencias en cuanto al consumo nutrimental sólo pueden explicar alrededor de 50% de la variabilidad en el cambio de la CDE del peso.<sup>11</sup> Parece probable que existan otros factores igualmente importantes, que configuren patrones de crecimiento que también afecten los resultados de interés a largo plazo. En el sentido más amplio, muchos de estos factores son de naturaleza nutricional, pero pudieran guardar relación con la calidad de los nutrientes (p. ej., componentes de la leche materna, ácidos grasos o donadores de metilos) y efectos sobre la función de los genes, como la modificación epigenética.<sup>30</sup> Además, mientras los datos de los estudios de los autores coinciden con los de otros grupos, la dirección precisa de la causalidad no puede determinarse en estudios de observación, incluso

si se hacen diversos ajustes por la presencia de factores que pudieran generar confusión. En los estudios de los autores, el ajuste con base en la gravedad de la enfermedad en cuanto a la resistencia a la insulina posterior (mediante el uso de la ventilación mecánica como marcador sustitutivo) o de factores parenterales en cuanto a la cognición (a partir del ajuste con base en el nivel educativo materno) no modificó la significancia o la dirección de los resultados. A pesar de esto, pudiera ocurrir que este tipo de ajustes no fueran adecuados. Es bastante probable que diferencias genéticas específicas, por ejemplo, los polimorfismos de un solo nucleótido, pudieran tener algún efecto sobre la acumulación temprana de MM y el riesgo posterior de resistencia a la insulina. El ajuste estadístico pudiera hacer parecer que existe un vínculo directo entre la MM y la función de las células beta, pero en realidad pudiera existir un tercer factor (genético) que explique la asociación. Es importante reconocer esto y mantener, en congruencia, una posición crítica apropiada en torno a los estudios de observación a largo plazo.

### **Conclusiones: mecanismos y factores del estilo de vida en la adolescencia**

En otros capítulos se presenta una discusión más detallada en torno a los mecanismos que vinculan el crecimiento de recuperación con la evolución posterior de los neonatos con PBN. En resumen, existen numerosos mecanismos, entre otros diferencias estructurales, modificaciones del envejecimiento celular y efectos epigenéticos.<sup>18</sup> Determinar sus papeles precisos es muy complejo, en particular dada la naturaleza prolongada de los estudios que tratan de vincular el crecimiento de recuperación infantil con la evolución metabólica en el adolescente. Por último, es importante reconocer la relevancia de otros factores, en particular el estilo de vida existente. Incrementos drásticos de la obesidad en el adolescente reflejan actitudes y conductas cambiantes en torno a la actividad física y el consumo dietético en toda la población. Las diferencias en cuanto a la actividad física pudieran derivar de los efectos neuroconductuales a largo plazo del nacimiento pretérmino o con PBN, o bien de diferencias de la función muscular, y pudieran recibir influencia de la exposición nutrimental del lactante o los consumos nutrimentales vigentes (p. ej., vitamina D). El “exposoma” de los adolescentes nacidos con PBN y antes del término es en extremo complejo, en particular cuando se toman en consideración factores del estilo de vida. Resulta claro que el crecimiento temprano se relaciona con la evolución en el adolescente, pero la magnitud del efecto pudiera ser eclipsada por factores contemporáneos. Esto debe observarse como algo positivo, ya que los factores del estilo de vida pueden ser más fáciles de modificar o prevenir que los factores de una fase temprana de la vida (p. ej., crecimiento fetal deficiente).



## Declaración de conflictos de interés

El Dr. Embleton declara que recibió apoyo para investigación de Danone Baby Nutrition, Pfizer, Novo Nordisk, Baxter y Nestec SA. Ha fungido como consultor o ponente para algunas de estas compañías en reuniones científicas y patrocinadas por la industria, y ha recibido contribuciones para viáticos con base en los lineamientos de la Association of British Pharmaceutical Industry. Su institución ha recibido honorarios o pagos por algunas de estas actividades. No es dueño de patentes u otros derechos respecto de este trabajo, y carece de acuerdos financieros personales o familiares que declarar. El Dr. Skeath carece de conflictos de interés relevantes que declarar.

## Referencias

- 1 March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO: Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva, WHO, 2012.
- 2 Gluckman PD, Hanson MA, Beedle AS: Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective. *Am J Hum Biol* 2007;19:1–19.
- 3 McCance RA, Widdowson EM: The effects of chronic undernutrition and of total starvation on growing and adult rats. *Br J Nutr* 1956;10:363–373.
- 4 Barker DJ: The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301:1111.
- 5 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, et al: Is slower early growth beneficial for long-term cardiovascular health? *Circulation* 2004;109:1108–1113.
- 6 Singhal A, Cole TJ, Lucas A: Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001;357:413–419.
- 7 Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A: Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089–1097.
- 8 Cooke RWI: Conventional birth weight standards obscure fetal growth restriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F189–F192.
- 9 Ehrenkranz RA: Estimated fetal weights versus birth weights: should the reference intrauterine growth curves based on birth weights be retired? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:F161–F162.
- 10 Cooke RJ, Embleton ND: Feeding issues in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F215–F218.
- 11 Embleton ND, Pang N, Cooke RJ: Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics* 2001;107:270–273.
- 12 Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al: Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253–1261.
- 13 Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, et al: The effect of early human diet on caudate volumes and IQ. *Pediatr Res* 2008;63:308–314.
- 14 de Wit CC, Sas TCJ, Wit JM, Cutfield WS: Patterns of catch-up growth. *J Pediatr* 2013; 162: 415–420.
- 15 Koletzko B, von Kries R, Closa R, et al: Lower protein in infant formula is associated with lower weight up to age

- 2 years: a randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2009; 89: 1836–1845.
- 16 Wells JCK, Haroun D, Williams JE, et al: Evaluation of DXA against the four-component model of body composition in obese children and adolescents aged 5–21 years. *Int J Obes* 2010;34:649–655.
  - 17 Young L, Morgan J, McCormick FM, Mc-Guire W: Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD004696.
  - 18 Embleton ND: Early nutrition and later outcomes in preterm infants; in Shamir R, Phillip M, Turck D (eds): *Nutrition and Growth*. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, vol 106, 2013, pp 26–32.
  - 19 Wood NS, Marlow N, Costeloe K, et al: Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPICure Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:378–384.
  - 20 Parkinson JR, Hyde MJ, Gale CR, et al: Preterm birth and the metabolic syndrome in adult life: a systematic review and metaanalysis. *Pediatrics* 2013;131:e1240–e1263.
  - 21 Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N: Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child* 2014;99:362–368.
  - 22 Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, et al: Preterm birth and later insulin resistance: effects of birth weight and postnatal growth in a population based longitudinal study from birth into adult life. *Diabetologia* 2006;49:478–485.
  - 23 Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RWJ, et al: Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4498–4506.
  - 24 Belfort MB, Martin CR, Smith VC, et al: Infant weight gain and school-age blood pressure and cognition in former preterm infants. *Pediatrics* 2010;125:e1419–e1426.
  - 25 Belfort MB, Gillman MW, Buka SL, et al: Preterm infant linear growth and adiposity gain: trade-offs for later weight status and intelligence quotient. *J Pediatr* 2013;163:1564–1569e2.
  - 26 Belfort MB, Gillman MW: Healthy infant growth: what are the trade-offs in the developed world? in Gillman MW, Gluckman PD, Rosenfeld RG (eds): *Recent Advances in Growth Research: Nutritional, Molecular and Endocrine Perspectives*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser. Vevey, Nestec/Basel, Karger 2013, vol 71, pp 171–184.
  - 27 Wood CL, Tinnion RJ, Korada SM, et al: Growth and metabolic outcome in adolescents born preterm (GROW-MORE): followup protocol for the Newcastle preterm birth growth study (PTBGS). *BMC Pediatr* 2013;13: 213.
  - 28 Cooke RJ, Embleton ND, Griffin IJ, et al: Feeding preterm infants after hospital discharge: growth and development at 18 months of age. *Pediatr Res* 2001;49:719–722.
  - 29 Embleton ND, Cooke RJ: Protein requirements in preterm infants: effect of different levels of protein intake on growth and body composition. *Pediatr Res* 2005;58:855–860.
  - 30 Groom A, Elliott HR, Embleton ND, Relton CL: Epigenetics and child health: basic principles. *Arch Dis Childhood* 2011;96:863–869.

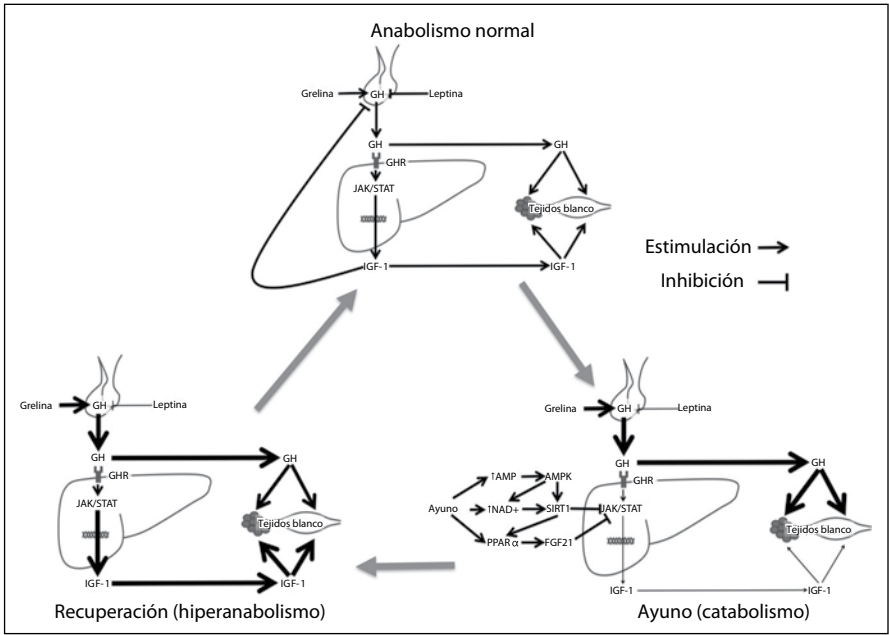
# Crecimiento de recuperación: mecanismos básicos

Ian J. Griffin

El crecimiento de recuperación ocurre tras la presentación de fenómenos lesivos, nutricios o de otros tipos que limitan la velocidad normal de crecimiento, y se caracteriza por un crecimiento más rápido que el esperado una vez que el problema se resuelve. Existen muchas explicaciones en torno al crecimiento de recuperación, pero el modelo que se acepta en mayor medida es la “hipótesis neuroendocrina”.

La insuficiencia nutricia y la disminución del crecimiento son un requisito esencial, y a la vez un prelude, del crecimiento de recuperación subsecuente. Durante un periodo de insuficiencia nutricia, los niveles altos de grelina y los bajos de leptina estimulan el apetito por mediación de neuronas hipotalámicas sensibles al neuropéptido Y y a la proteína relacionada con el gen agutí. Los cambios que presentan la grelina y la leptina también tienen acción directa (p. ej., por mediación del receptor secretagogo de la hormona del crecimiento [GH, *growth hormone*]) e indirecta, para incrementar la secreción de GH necesaria para que se produzcan las adaptaciones metabólicas normales al ayuno.

Los estímulos generados por la GH por medio de la vía de la señalización JAK (cinasa de Janus)/STAT (transducción de señales y activadores de la transcripción) determinan un incremento de la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*) en el hígado (Figura 1). Sin embargo, durante el ayuno, las concentraciones de IGF-1 disminuyen a pesar del incremento de la GH, condición conocida como insensibilidad hepática a la GH. Esto parece derivar en parte de la regulación positiva de dos sensores de nutrimentos (SIRT1 y FGF21), que inhiben la señalización JAK/STAT e impiden el acoplamiento de concentraciones elevadas de GH a una mayor producción de IGF-1. La SIRT1 aumenta en la desnutrición, como consecuencia del incremento de las concentraciones celulares de NAD<sup>+</sup> y de AMP (ya sea de manera directa o indirecta, por medio de AMPK). El FGF21 aumenta por efecto del factor de transcripción de sensibilidad nutricional PPAR $\alpha$ , que es estimulado por el ayuno. La SIRT1 y el FGF21 reducen la transducción de señales de JAK/



**Figura 1.** Un modelo de crecimiento de recuperación que combina los efectos del eje grelina/hormona del crecimiento (GH)/factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), y las acciones de las proteínas reguladas por nutrientes, factor tipo 21 de crecimiento de los fibroblastos (FGF21) y sirtuina tipo 1 (SIRT1), sobre la señalización hepática mediada por GH. El grosor de las líneas corresponde al grado de regulación positiva. Anabolismo normal: la hipófisis secreta GH bajo la influencia de factores estimulantes (entre otros, la grelina que secreta el estómago en respuesta a la disminución del consumo de nutrientes) y factores inhibidores (entre los que se encuentra la leptina, secretada por el tejido adiposo). Se une a receptores hepáticos específicos (GHR) y actúa sobre la síntesis del IGF-1 mediante la vía de señalización JAK/STAT. Las acciones del eje GH/IGF-1 derivan de los efectos de la GH y el IGF-1. Ayuno (catabolismo): la secreción de grelina se incrementa, al tiempo que disminuye la de leptina, lo que determina un aumento de la secreción de GH. Sin embargo, las concentraciones celulares bajas de nutrientes (incremento de NAD<sup>+</sup> y disminución de NADH, incremento de AMP y disminución de ATP) estimulan la síntesis de SIRT1 y FGF21. Éstas bloquean la vía de señalización JAK/STAT y determinan una resistencia hepática a la GH. Las concentraciones de IGF son bajas, y la acción del eje GH/IGF-1 se modifica, prevaleciendo sus efectos en tejidos blanco distintos al hepático y los dependientes de GH, en vez de aquéllos derivados del IGF-1. Recuperación (hiperanabolismo): la normalización de la provisión de nutrientes y de las concentraciones celulares de NAD<sup>+</sup> y AMP inducen una disminución de la SIRT1 y el FGF21, así como la recuperación de la sensibilidad hepática a la GH. Sin embargo, la elevación persistente de la grelina (y la disminución de la leptina) sigue estimulando una producción de GH superior a la normal. Esto define un aumento de las concentraciones de GH e IGF-1, una intensificación de la señalización mediada por estas moléculas en el hígado y otros tejidos blanco (como el muscular y el adiposo), y el crecimiento de recuperación.

STAT mediante la desacetilación y la desfosforilación de la STAT5 y su inactivación. A pesar del incremento secundario de las concentraciones de GH, la producción del IGF-1 se mantiene baja.

Una vez que mejora la disponibilidad de nutrientes y que las concentraciones celulares de NAD<sup>+</sup> y de AMP se normalizan, las concentraciones de SIRT1 y FGF21 disminuyen. Esto determina el restablecimiento de la señalización normal por la vía JAK/STAT, la recuperación de la capacidad de respuesta hepática a la GH, el incremento de la síntesis del IGF-1 y el aumento del crecimiento, en tanto persistan la elevación de las concentraciones de grelina y GH.

Este modelo se ha estudiado en forma apropiada en animales, pero la evidencia en humanos es menos detallada. En los neonatos prematuros y pequeños para la edad gestacional (PEG), al parecer a) la grelina se incrementa tras la desnutrición intrauterina y extrauterina (posnatal), b) es posible la persistencia de la elevación de la concentración de grelina durante periodos prolongados, y c) las concentraciones más altas de grelina se relacionan con grados mayores de crecimiento de recuperación. La posibilidad de que un incremento prolongado de las concentraciones de grelina (y por tanto de GH) tras un periodo de provisión nutricional inapropiada pueda determinar un incremento del crecimiento (de recuperación) una vez que se termina el periodo de provisión inadecuada es una explicación plausible para el crecimiento de recuperación en neonatos prematuros y PEG.<sup>1-5</sup>

## Referencias

- 1 Chalkiadaki A, Guarente L: Sirtuins mediate mammalian metabolic responses to nutrient availability. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:287–296.
- 2 de Wit CC, Sas TC, Wit JM, Cutfield WS: Patterns of catch-up growth. *J Pediatr* 2013;162:415–420.
- 3 Fazeli PK, Klibanski A: Determinants of GH resistance in malnutrition. *J Endocrinol* 2013;220:R57–R65.
- 4 Flores-Morales A, Greenhalgh CJ, Norstedt G, Rico-Bautista E: Negative regulation of growth hormone receptor signaling. *Mol Endocrinol* 2006;20:241–253.
- 5 Won ET, Borski RJ: Endocrine regulation of compensatory growth in fish. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:74.

Embleton ND, Katz J, Ziegler EE (eds): Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 81, pp 87–97, (DOI: 10.1159/000365806) Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG., Basel, © 2015

---

# Crecimiento de recuperación: mecanismos básicos

Ian J. Griffin

UC Davis Children's Hospital, Sacramento, CA, EU

---

## Resumen

El modelo de crecimiento de recuperación neuroendocrino se ha estudiado en forma apropiada en distintos modelos animales. Cuando se presenta una provisión nutricional inadecuada, que de manera invariable precede al crecimiento recuperación, las concentraciones de hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*) aumentan bajo la influencia de la grelina, una “señal de hambre” oxigénica. Este incremento de la GH suele ir acompañado de un aumento del factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*). A pesar de esto, la desnutrición también induce a las proteínas sensibles al estado nutricional sirtuína tipo 1 (SIRT1) y el factor de crecimiento de fibroblastos tipo 21 (FGF21, *fibroblast growth factor 21*), que inhiben la transducción de señales de la GH en el hígado mediante el bloqueo de la vía JAK/STAT, lo que limita la síntesis del IGF-1. El resultado es que la acción de la GH se desplaza de los efectos hepáticos a aquéllos en otros tejidos (por ejemplo, el muscular y el adiposo), así como de los mediados por IGF-1 hacia los producidos por la GH. Una vez que existe una mayor disponibilidad de nutrientes, las concentraciones de SIRT1 y FGF21, y la sensibilidad hepática a la GH se recuperan, y reinicia la síntesis del IGF-1. Esto hace que la señalización mediada por la GH deje de producir efectos mediados ante todo por la hormona, y desencadene un mayor número de efectos mediados por el IGF-1, tanto en el hígado como en otros tejidos. Se presume que esto determina un incremento intenso de la señalización mediada por IGF-1 respecto de la que se esperaría sin el episodio previo de insuficiencia nutricional. Aunque queda mucho trabajo por hacer, al parecer hay un aumento de la grelina en la desnutrición intrauterina y posnatal, el incremento de la grelina puede mantenerse luego de que se resuelva la desnutrición, y las concentraciones más altas de estas sustancias se relacionan con un aumento de las tasas de crecimiento de recuperación. Las elevaciones prolongadas de la grelina y la GH circulantes, junto con una recuperación rápida de la sensibilidad hepática a la GH determinarían un mecanismo elegante que condujera el crecimiento de recuperación después de los periodos de insuficiencia nutricional.

## Introducción

El concepto de crecimiento de recuperación suele hacer referencia a un proceso que se verifica después de un periodo de falta de crecimiento, en el que la velocidad específica de crecimiento se incrementa respecto de la que se esperaría de no haber ocurrido la deficiencia de crecimiento precedente. Determina una limitación del déficit de crecimiento del sujeto respecto de su tamaño corporal esperado. Por lo general, la recuperación es incompleta (persiste un déficit de crecimiento), pero en ocasiones puede presentarse una sobrecompensación y dar origen a un tamaño corporal mayor que el esperado.

El proceso se ha reconocido desde hace casi 100 años,<sup>1</sup> aunque el concepto surgió en 1963, en un documento de la autoría de Prader y Tanner.<sup>2</sup> Tanner describió dos tipos de recuperación: la tipo A corresponde a un periodo de crecimiento rápido seguido por la normalización de la velocidad de crecimiento específica; la tipo B se observa cuando el crecimiento persiste durante un tiempo mayor del que se esperaría.<sup>3</sup> Las dos variedades de recuperación pueden observarse de manera simultánea en un mismo paciente.<sup>3</sup> Los neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) y los prematuros muestran sin duda un crecimiento de recuperación,<sup>4</sup> aunque la mayor parte de los estudios ha considerado que se trata de una recuperación tipo A y no una tipo B.

## Modelos de crecimiento de recuperación

No es difícil imaginar la razón por la cual la disminución de la disponibilidad de nutrientes reduciría el crecimiento, o por qué el reestablecimiento de la provisión de nutrientes incrementaría el crecimiento hasta alcanzar el normal. Lo que es más difícil de explicar es la razón por la cual el crecimiento subsecuente sería superior al normal. Se han descrito tres hipótesis principales para explicar este fenómeno.<sup>3</sup>

### *Hipótesis del contador de tiempo de Tanner*

En sus escritos tempranos sobre el crecimiento de recuperación, Tanner especuló sobre un mecanismo que se conoce ahora como el modelo del “contador de tiempo”.<sup>3,5</sup> Integró la hipótesis de la presencia de un marcador central del tamaño corporal ideal (el contador de tiempo), que se incrementa a una velocidad de desarrollo determinada. Los tejidos corporales producen una “sustancia inhibidora” que lo contrarresta. La velocidad de crecimiento queda determinada por la diferencia entre el contador de tiempo central y la sustancia inhibidora. Durante los periodos de falla del crecimiento, el contador de tiempo seguiría aumentando a la velocidad programada del desarrollo, pero la concentración del inhibidor central no aumentaría (puesto que el tamaño corporal no está haciéndolo). Al final del periodo de detención del crecimiento, la diferencia entre el contador de tiempo y la sustancia inhibidora es superior respecto de la que

existía antes de la detención del crecimiento, de tal manera que la velocidad de crecimiento (una vez que se dispone de nutrimentos suficientes) también sería superior a la existente antes de la detención del crecimiento, y mayor de lo que sería si ese periodo no hubiera tenido lugar.<sup>3,5</sup> Si bien es tentador considerar a la leptina como una sustancia inhibidora potencial, este modelo se enfrenta a la carencia de un mecanismo evidente para el conteo central del tiempo.

#### *Hipótesis de la placa de crecimiento epifisaria*

Este modelo considera que el control de la regulación de la velocidad del crecimiento depende de tejidos periféricos (de manera específica, la placa de crecimiento epifisaria), más que de mecanismos centrales, y se basa en estudios sobre crecimiento de recuperación en huesos aislados.<sup>3,6</sup> Los metatarsianos extirpados a la rata siguen creciendo en cultivo, pero con una reducción drástica de la velocidad si se les expone a la dexametasona.<sup>6</sup> En metatarsianos extirpados a ratas el día 8 de vida extrauterina, la velocidad específica de crecimiento una vez que se suspende la dexametasona excede aquélla en metatarsianos de la misma edad no expuestos al fármaco. En otras palabras, se presenta un crecimiento de recuperación.<sup>6</sup> La recuperación no se presenta en los metatarsianos que se extirpan al día 20 de vida embrionaria, o después de ciclos prolongados de dexametasona.<sup>6</sup> Este efecto se ha explicado a partir de la senescencia tardía de la placa de crecimiento<sup>3,6</sup> y se asemeja más a la recuperación tipo B, en tanto el mecanismo del contador de tiempo es más semejante a la recuperación tipo A.<sup>3</sup>

#### *Hipótesis neuroendocrina*

Este modelo (véase más adelante) es quizás el más popular para el crecimiento de recuperación, y se ha analizado en distintos animales, entre otros roedores, aves, cerdos y peces.<sup>3,7</sup> Explica el crecimiento de recuperación como el resultado de dos acciones en aparente conflicto de la hormona del crecimiento (GH): 1) un estimulante del crecimiento somático; 2) un mediador de adaptación metabólica al ayuno y dos acciones encontradas de la grelina, que actúa como 1) un estimulante de la secreción de GH y 2) una “*señal de hambre*” que estimula el apetito.

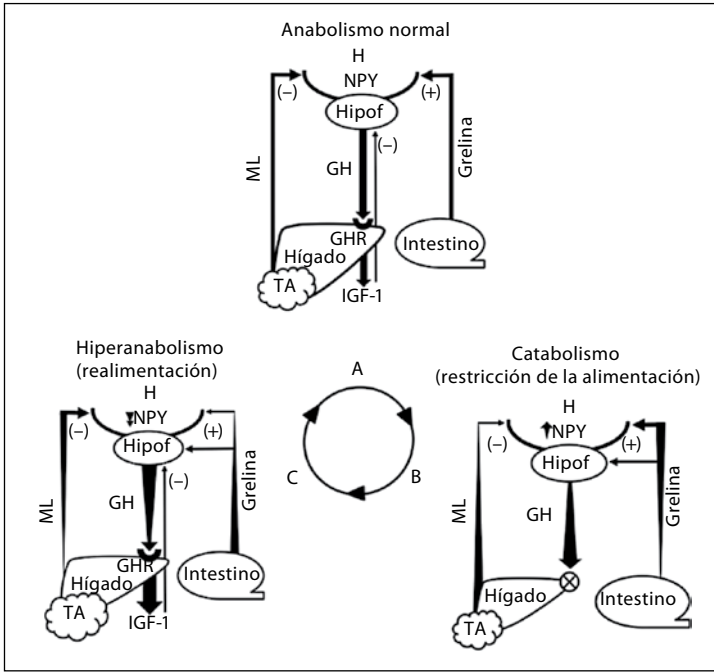
El modelo se ha estudiado en forma extensa en peces,<sup>7</sup> y se resume a continuación.

### **Modelo neuroendocrino del crecimiento de recuperación**

#### *Generalidades del modelo*

Un principio fundamental del modelo neuroendocrino es que el crecimiento de recuperación (o hiperanabolismo) sólo puede presentarse tras un periodo de catabolismo. No es posible pasar en forma directa de un periodo de creci-





**Figura 1.** Modelo neuroendocrino del anabolismo normal, el catabolismo y el hiperanabolismo (crecimiento de recuperación). Reproducida de Won y Borski.<sup>7</sup> H, hipotálamo; Hipof, hipófisis; ML, mecanismo lipostático; TA, tejido adiposo.

miento normal a uno de crecimiento de recuperación (Figura 1), ya que los cambios endocrinos que se presentan durante el crecimiento deficiente son necesarios para permitir un crecimiento de recuperación posterior.<sup>7</sup>

### *Anabolismo normal*

Durante el anabolismo (crecimiento normal), la hipófisis secreta GH a una velocidad que depende del equilibrio entre varios factores. La grelina, que se sintetiza a nivel sistémico en el estómago y a nivel local en el hipotálamo, estimula la secreción de la GH tanto en forma directa como indirecta. La leptina, que deriva de los tejidos adiposos, disminuye la secreción de GH. La grelina también actúa por medio de neuronas sensibles al neuropéptido Y (NPY) y al péptido relacionado con el gen agutí (AgRP, *agouti related peptide*) para estimular el apetito (orexigénicas), en tanto la leptina actúa sobre las mismas neuronas para disminuir el apetito (anorexigénica).<sup>7</sup>

La GH secretada por la hipófisis interactúa con los receptores hepáticos y envía señales por medio de la vía de la transducción de señales de la cinasa de Janus/transducción de señales y activadores de la transcripción (JAK/STAT) para estimular la síntesis mediada por genes blanco, entre otros los del IGF-1,

la subunidad lábil al ácido (ALS, *acid labile subunit*) y proteína tipo 3 de unión al IGF (IGFBP-3, *IGF-binding protein 3*). Estas sustancias son secretadas a partir del hígado y se enlazan para producir un complejo terciario. El IGF-1 puede actuar sobre los tejidos blanco (como el muscular y el adiposo) para estimular el crecimiento, por medio de interacciones con el receptor de IGF-1 y sus vías de señalización.<sup>7</sup> Así, el eje GH/IGF produce efectos directos en el tejido hepático y otros, por medio del receptor de GH (GHR, *GH receptor*) y su vía de señalización, a la vez que por vía indirecta, mediante el IGF-1 y su receptor.<sup>7</sup>

### *Catabolismo*

Durante el ayuno, la grelina aumenta en respuesta a la disminución del consumo dietético, en tanto la leptina cae como respuesta a la pérdida del tejido adiposo que la sintetiza. Esto determina tanto un incremento del apetito (por mediación de las neuronas NPY/AgRP) como un aumento de la secreción de GH. A pesar de este aumento de la GH, la síntesis hepática del IGF-1 cae (y con ella sus concentraciones séricas) durante el ayuno, como consecuencia de una resistencia hepática a la GH. El mecanismo que explica la resistencia a la GH es complejo. Los cambios del número y la función del GHR son posibles, pero gran parte del fenómeno parece ser distal al receptor, quizás en la vía de señalización JAK/STAT (véase más adelante). Los tejidos blanco actúan en ese momento en respuesta a la GH, para incrementar la producción de ácidos grasos libres, y dar respaldo a otras adaptaciones del ayuno mediadas por la GH. La acción del IGF-1 sobre los tejidos blanco, sin embargo, se encuentra disminuida.<sup>7</sup> El desplazamiento que se presenta de los efectos hepáticos de la GH a los no hepáticos pudiera deberse también al aumento del GHR en el músculo y el tejido adiposo durante el ayuno.

### *Hiperanabolismo*

Cuando la realimentación tiene lugar, la resistencia hepática a la GH cede, y las concentraciones elevadas de la hormona traen consigo una elevación de los niveles de IGF-1. Estas concentraciones elevadas actúan sobre los tejidos blanco y dan origen a una síntesis proteica y a una división celular que superan el nivel normal, y se produce el crecimiento de recuperación.<sup>7</sup> De manera gradual, la síntesis de leptina aumenta al tiempo que se incrementan las reservas adiposas, lo que determina una mayor inhibición de la síntesis central de la GH. Al mismo tiempo cae la secreción de grelina en el estómago (y en el hipotálamo), y esto disminuye en mayor medida la secreción de GH.<sup>7</sup>

En este modelo elegante, la resistencia hepática a la GH es un elemento central de la adaptación al ayuno. El restablecimiento rápido de la sensibilidad hepática a la GH (y la transducción de señales hepáticas mediadas por la GH) ante la secreción persistente y prolongada de la hormona (determinada por la grelina) es responsable del crecimiento de recuperación tras los periodos de tensión catabólica.

### *Señalización mediada por la GH y resistencia hepática a la hormona*

Puede desarrollarse resistencia hepática a la GH en distintas situaciones, entre otras la desnutrición, la deficiencia proteica y la deficiencia de nutrimentos específicos (como el zinc, el magnesio, la vitamina A y la vitamina B<sub>6</sub>).<sup>8</sup> La deficiencia de proteínas también puede traer consigo una resistencia al IGF-1 en los tejidos blanco.<sup>8</sup>

El ayuno desencadena la resistencia hepática a la GH por distintos mecanismos, entre otros la regulación negativa del número de GHR hepáticos y de los efectos distales al receptor, por ejemplo en la vía de señalización JAK/STAT que media muchos de los efectos de la GH.<sup>8,9</sup>

### *Señalización JAK/STAT y supresores de la señalización mediada por citocinas*

El GHR es un receptor de citocinas tipo I, y carece de una cinasa intrínseca, de tal manera que recurre a la JAK2 para fosforilar las moléculas de señalización distales.<sup>9</sup> La acción de la GH se encuentra mediada por distintos mediadores distales, entre otros IRS-1, cinasa de proteínas tipo C y proteínas STAT (*signal transduction and activators of transcription*). La STAT5 es en particular relevante para la acción de la GH. Forma dímeros que interactúan con el DNA para inducir una regulación positiva de la expresión de los genes blanco de la GH, como los de IGF-1, IGFBP-3, ALS, y los supresores de la señalización mediada por citocinas (SOCS, *suppressors of cytokine signaling*), tipos 1, 2 y 3, y el homólogo tipo 2 de Srp inducible por citocinas (CIS, *cytokine inducible SH2*).<sup>9</sup> Las proteínas SOCS son reguladoras críticas de la retroalimentación negativa de la señalización de la GH, y la duración del ciclo de producción de cada una de ellas varía y es específica del tejido. Las proteínas SOCS inhiben la señalización de la GH por medio de distintos mecanismos, entre otros la inhibición de la JAK2, así como mediante el marcado de la JAK2 y el GHR con el objetivo de someterlos a una degradación proteolítica.<sup>9</sup>

Varias de las proteínas SOCS parecen estar relacionadas con la resistencia a la GH durante la sepsis,<sup>10</sup> pero su papel en la resistencia a la GH durante el ayuno es menos claro. En ratas con restricción del crecimiento intrauterino sin crecimiento de recuperación, se reduce la síntesis hepática del IGF-1 en respuesta a la GH (es decir, presentan resistencia hepática a la GH) y la señalización por la vía JAK/STAT, al tiempo que las concentraciones de SOCS y CIS aumentan.<sup>11</sup> Las proteínas SOCS también son reguladoras negativas importantes de la señalización mediada por IGF-1 debido a su acción en la vía JAK/STAT, y quizá también en las vías ERK y PI3K.<sup>12</sup>

Sin embargo, una mayor cantidad de evidencia sugiere que los reguladores sensibles a nutrimentos sirtuína (homólogo tipo 2 de regulación de la información de acoplamiento silente) tipo 1 (SIRT1) y el factor tipo 21 de crecimiento de los fibroblastos (FGF21) desempeñan papeles importantes en la resistencia hepática a la GH inducida por el ayuno.

### *Sirtuína tipo 1*

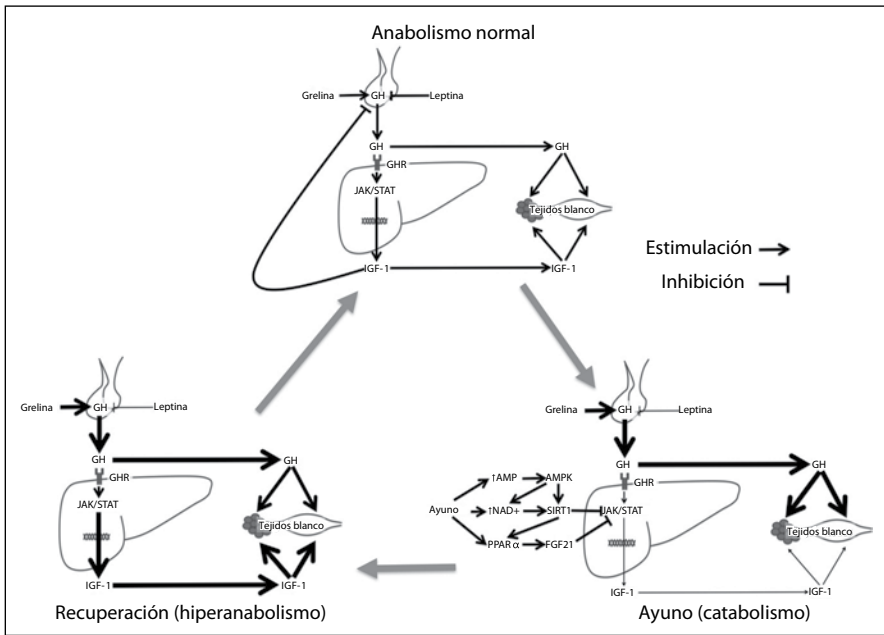
Las sirtuínas son desacetilasas de clase III que requieren al adenindinucleótido de nicotinamida (NAD<sup>+</sup>) como un cofactor.<sup>13</sup> La SIRT1 es la sirtuína prototipo y participa en la regulación de muchos factores de transcripción. La SIRT1 se encuentra implicada en la desacetilación epigenética de las proteínas histonas, y pudiera mediar el efecto de la restricción calórica sobre la longevidad.<sup>13</sup> En los periodos de nutrición inapropiada, las concentraciones de NAD<sup>+</sup> se elevan e intensifican la actividad de la SIRT1.<sup>13</sup> Los niveles bajos de energía y las concentraciones crecientes de monofosfato de adenosina (AMP) en la célula inducen a la cinasa de proteínas activada por AMP (AMPK) e incrementan en mayor medida la actividad del NAD<sup>+</sup> y la SIRT1.<sup>14</sup> El incremento de la actividad de la SIRT1 determina la desacetilación y la inactivación de la STAT3 (con lo que disminuye la gluconeogénesis), la desacetilación y la degradación de la CRTC2 (con lo que impide la gluconeogénesis hepática estimulada por el glucagón), y la desacetilación y la degradación de la SREBP-1 (que disminuye la lipogenesis y la síntesis de colesterol). La SIRT1 también desacetila y activa diversos factores de transcripción, lo que determina un incremento de la gluconeogénesis (mediado por FoxO1 y PGC-1 $\alpha$ ) y de la oxidación de ácidos grasos (mediado por PGC-1 $\alpha$  y el receptor activado por el proliferador del peroxisoma tipo alfa (PPAR- $\alpha$ )).<sup>13</sup>

La SIRT1 también desacetila e inactiva a la STAT5, y determina una disminución del envío de señales GHR/JAK/STAT y la resistencia hepática a la GH.<sup>8</sup> Los modelos con delección del gen SIRT1 muestran una expresión hepática intensa de IGF-1, IGFBP-3, ALS y SOCS2,<sup>15</sup> y son incapaces de desarrollar una resistencia apropiada a la GH durante el ayuno.<sup>15</sup> El ayuno reduce la fosforilación y la acetilación de la STAT en ratones tratados con GH, no obstante la administración de un antagonista de la SIRT1 impide estas disminuciones inducidas por el ayuno de la STAT5 acetilada, al tiempo que las concentraciones de STAT5 fosforilada se incrementan hasta niveles propios del estado de alimentación.<sup>15</sup>

De esta manera, la SIRT1 determina una inactivación de la STAT5 mediada por el ayuno, y genera un mecanismo por el cual la desnutrición (mediante un incremento de la proporción intracelular de NAD<sup>+</sup> y AMP/ATP) puede determinar la resistencia hepática a la GH (mediante la inactivación de la STAT5).

### *Factor de crecimiento de los fibroblastos tipo 21*

El ayuno también determina un incremento a la producción de FGF21, que se encuentra bajo el control de PPAR- $\alpha$ .<sup>16</sup> El PPAR- $\alpha$  recibe estimulación del ayuno y es una respuesta a distintas adaptaciones metabólicas, que incluyen al incremen-



**Figura 2.** Un modelo de crecimiento de recuperación que combina los efectos del eje grelina/GH/IGF-1, y las acciones de las proteínas reguladas por nutrientes, FGF21 y SIRT1, sobre la señalización hepática mediada por GH. El grosor de las líneas corresponde al grado de regulación positiva. Anabolismo normal: la hipófisis secreta GH bajo la influencia de factores estimulantes (entre otros, la grelina que secreta el estómago en respuesta a la disminución del consumo de nutrientes) y factores inhibidores (entre los que se encuentra la leptina, secretada por el tejido adiposo). Se une a GHR hepáticos específicos y actúa sobre la síntesis del IGF-1 mediante la vía de señalización JAK/STAT. Las acciones del eje GH/IGF-1 derivan de los efectos de la GH y el IGF-1. Ayuno (catabolismo): la secreción de grelina se incrementa, al tiempo que disminuye la de leptina, lo que determina un aumento de la secreción de GH. Sin embargo, las concentraciones celulares bajas de nutrientes (incremento de  $\text{NAD}^+$  más y disminución de  $\text{NADH}$ , incremento de AMP y disminución de ATP) estimulan la síntesis de SIRT1 y FGF21. Éstas bloquean la vía de señalización JAK/STAT, y determinan una resistencia hepática a la GH. Las concentraciones de IGF son bajas, y la acción del eje GH/IGF-1 se modifica, prevaleciendo sus efectos en tejidos blanco distintos al hepático y los mediados por GH, en vez de aquéllos derivados de IGF-1. Recuperación (hiperabolismo): la normalización de la provisión de nutrientes y de las concentraciones celulares de  $\text{NAD}^+$  y AMP determinan una disminución de la SIRT1 y el FGF21, así como la recuperación de la sensibilidad hepática a la GH. Sin embargo, la elevación persistente de la grelina (y la disminución de la leptina) sigue estimulando una síntesis de GH superior a la normal. Esto define un aumento de las concentraciones de GH e IGF-1, una intensificación de la señalización mediada por estas moléculas en el hígado y otros tejidos blanco (como el muscular y el adiposo), y el crecimiento de recuperación. AMP, monofosfato de adenosina o proporción entre AMP y trifosfato de adenosina (ATP).

to de la oxidación de los ácidos grasos y la estimulación de la cetogénesis.<sup>17</sup> El FGF21 es un blanco distal inmediato del PPAR- $\alpha$ , y es responsable tanto del incremento de la oxidación de los ácidos grasos como del aumento de la gluconeogénesis (mediada por PGC-1 $\alpha$ ).<sup>8</sup> El FGF21 también desencadena una resistencia a la GH inducida por el ayuno, lo que conlleva una regulación negativa de la síntesis de IGF-1 ante la presen-

cia de concentraciones elevadas de GH, como consecuencia de la disminución de la fosforilación (y la inactivación) de la STAT5,<sup>8</sup> por medio de un mecanismo dependiente de SOCS2.<sup>18</sup> Los ratones transgénicos con sobreexpresión de FGF21 muestran concentraciones séricas significativamente disminuidas de IGF-1 a pesar de la presencia de concentraciones altas de GH.<sup>18</sup> Los ratones con FGF21 transgénico también tienen una menor expresión de los genes blanco de la GH, entre ellos IGF-1, ALS, IGFBP-1 y SOCS2.<sup>18</sup> El incremento de las concentraciones de FGF21, ya sea por la sobreexpresión del FGF21 en un modelo transgénico, o por una activación farmacológica del PPAR- $\alpha$ , determina efectos similares a los del ayuno, incluida la disminución del mRNA hepático para el IGF-1, la disminución de la proteína IGF-1 en el suero, la reducción de la fosforilación y la activación de la STAT5, y niveles crecientes del regulador SOCS2 de la retroalimentación negativa de JAK/STAT.<sup>18</sup>

### *Relevancia en neonatos prematuros*

El modelo que combina los efectos neuroendocrinos de la grelina y el eje GH/IGF-1, a la vez que la resistencia hepática a GH inducida por el ayuno (mediada por los sensores de nutrimentos SIRT1 y FGF21), aporta un mecanismo elegante para explicar la forma en que las adaptaciones que ocurren durante el ayuno pueden permitir el desarrollo de un crecimiento de recuperación subsecuente (Figura 2). Aunque la evidencia obtenida de modelos animales respalda tal hipótesis, resulta razonable interrogar en torno a la evidencia existente en humanos, en particular en neonatos y lactantes.

### *GH, IGF-1 y desnutrición*

La desnutrición, por ejemplo en el caso de la anorexia nerviosa, desencadena un incremento de las concentraciones de GH y una disminución de los niveles del IGF-1 en el humano.<sup>19</sup> Las concentraciones elevadas de GH parecen derivar de la menor retroalimentación negativa generada por el IGF-1 y un efecto directo sobre el hipotálamo.<sup>19</sup> En los niños con kwashiorkor, las concentraciones de GH son altas y disminuyen con el tratamiento,<sup>20</sup> aunque pudieran ser bajas en pacientes con marasmo.<sup>21</sup> Sin embargo, los efectos de la nutrición sobre la concentración de la GH pueden ser confusos, ya que la secreción de GH es pulsátil, y las concentraciones bajas intermitentes de GH (como las que se identifican en hombres) parecen determinar un incremento de la fosforilación y la activación de la STAT5 en comparación con niveles más constantes (observados en mujeres).

La nutrición subóptima desencadena una disminución de las concentraciones del IGF-1, un aumento de la síntesis de la proteína tipo 1 de unión al IGF (IGFBP-1, que reduce el efecto del IGF-1) y una disminución de la síntesis de IGFBP-3 (que intensifica el efecto del IGF-1).<sup>22</sup> Estos efectos se

combinan para disminuir la actividad del IGF-1 en la desnutrición, y el efecto sobre las proteínas de unión pudiera ser más marcado en la desnutrición proteica que en la de tipo calórico.<sup>22</sup>

Los neonatos prematuros con retraso del crecimiento tienen concentraciones más altas de GH en el momento de nacer, y concentraciones menores de IGF-1 e IGFBP-3, que los neonatos prematuros con crecimiento apropiado, lo que es congruente con una resistencia *in utero* a la GH, derivada de la desnutrición intrauterina.<sup>23</sup>

### *Grelina en el neonato prematuro*

Las concentraciones de grelina se incrementan en niños con desnutrición proteocalórica (tanto marasmo como kwashiorkor).<sup>24</sup> Son más altas en los neonatos PEG en comparación con aquéllos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG),<sup>23,25</sup> y muestran una correlación negativa con el peso al nacer.<sup>25</sup> A los 3 meses de edad, los neonatos a término PEG tienen concentraciones de grelina mayores que los neonatos con PAEG o aquéllos con peso elevado para la edad gestacional,<sup>26</sup> y las concentraciones de grelina muestran una correlación positiva con el incremento del peso, la longitud y el perímetro cefálico.<sup>26</sup> A los 2 meses de edad, los neonatos a término PEG y con PAEG presentaron concentraciones similares de grelina, y en ambos grupos se identificaron disminuciones de la concentración sérica de grelina tras la administración de una carga intravenosa de glucosa.<sup>27</sup> Sin embargo, en los neonatos PEG, aquéllos con crecimiento de recuperación mostraban concentraciones de grelina más altas (es decir, no podían suprimir la secreción de esta sustancia), que aquéllos en los que no se presentaba recuperación.<sup>27</sup> Las concentraciones de grelina en los neonatos PEG 10 min después de una carga intravenosa de glucosa mostraron una correlación positiva con el peso y la longitud al año de edad, y con el peso recuperado entre el nacimiento y el primer año de edad.<sup>27</sup>

Estos hallazgos sugieren que un crecimiento *in utero* deficiente determina la presencia de concentraciones elevadas de grelina, y que la persistencia de concentraciones altas de esta sustancia a los 3 meses, o la incapacidad para suprimirlas a los 12 meses, se relacionan con un mayor crecimiento de recuperación. Estos hallazgos serían congruentes con el modelo de crecimiento de recuperación descrito en las Figuras 1 y 2.

### *IGF-1 en neonatos prematuros*

Las concentraciones de IGF-1 son bajas en los neonatos prematuros, y comienzan a incrementarse una vez que inicia el crecimiento de recuperación.<sup>28</sup> En 64 neonatos prematuros, las concentraciones de IGF-1 tuvieron una relación positiva significativa con las tasas de ganancia ponderal durante la fase inicial de retraso del crecimiento (desde el nacimiento hasta el momento en que se detectó la calificación de desviación estándar [DE] más baja para el peso) y durante de la fase de crecimiento recuperación posterior (desde el mo-

mento en que se registró la calificación de DE más baja para el peso hasta las 35 semanas de edad gestacional corregida).<sup>28</sup>

Las concentraciones del IGF-1 en lactantes con antecedente de nacimiento pretérmino una vez alcanzado el término según la edad corregida, se correlacionan con la ganancia ponderal y longitudinal desde el momento del nacimiento y el término, y lo mismo se observa para la concentración del IGF-1 a los 3 meses y la ganancia ponderal y longitudinal entre el nacimiento y los 3 meses, y para la concentración del IGF-1 a los 6 meses y la ganancia ponderal y longitudinal entre nacimiento y los 6 meses.<sup>29</sup>

Sin embargo, no existe diferencia entre el IGF-1 o el IGFBP-3 durante el primer año de vida entre los neonatos a término PEG, que mostraron crecimiento de recuperación o no, aunque el IGF-2 fue más alto en aquéllos con crecimiento de recuperación.<sup>30</sup>

## Conclusiones

El modelo neuroendocrino y la resistencia hepática a la GH mediada por la nutrición sugieren un mecanismo convincente para explicar el crecimiento de recuperación después de un crecimiento deficiente derivado de factores nutricionales o de otros tipos. El modelo ha sido bien estudiado en animales, aunque se sabe más en torno a las adaptaciones y la evolución temporal de los efectos relacionados con el periodo de ayuno o insuficiencia nutricional que durante el periodo de crecimiento de recuperación. Si bien los datos en humanos son mucho más limitados, los disponibles respaldan ampliamente el modelo como causa del crecimiento de recuperación en neonatos prematuros o pequeños para la edad gestacional.

## Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés financieros o de otro tipo en relación con el contenido de este capítulo.

## Referencias

- 1 Osborne HJ, Mendel LB: The resumption of growth after long continued failure to grow. *J Biol Chem* 1915;23:439–454.
- 2 Prader A, Tanner JM, von Harnack G: Catchup growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr* 1963;62:646–659.
- 3 de Wit CC, Sas TC, Wit JM, Cutfield WS: Patterns of catch-up growth. *J Pediatr* 2013;162:415–420.
- 4 Bertino E, Milani S, Boni L, et al: Evaluation of postnatal weight growth in very low birth weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;45(suppl 3):S155–S158.
- 5 Tanner JM: Regulation of growth in size in mammals. *Nature* 1963;199:845–850.
- 6 Chagin AS, Karimian E, Sundstrom K, et al: Catch-up growth after dexamethasone withdrawal occurs in cultured postnatal rat metatarsal bones. *J Endocrinol* 2010;204:21–29.
- 7 Won ET, Borski RJ: Endocrine regulation of compensatory growth in fish. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2013;4:74.
- 8 Fazeli PK, Klibanski A: Determinants of GH resistance in malnutrition. *J Endocrinol* 2013.
- 9 Flores-Morales A, Greenhalgh CJ, Norstedt G, Rico-Bautista E: Nega-



- tive regulation of growth hormone receptor signaling. *Mol Endocrinol* 2006;20:241–253.
- 10 Yumet G, Shumate ML, Bryant DP, et al: Hepatic growth hormone resistance during sepsis is associated with increased suppressors of cytokine signaling expression and impaired growth hormone signaling. *Crit Care Med* 2006;34:1420–1427.
  - 11 Huang Y, Du M, Zhuang S, Shen Z, Li Y: Impaired growth hormone receptor signaling during non-catch-up growth in rats born small for gestational age. *Horm Res Paediatr* 2010;74:106–113.
  - 12 Himpe E, Kooijman R: Insulin-like growth factor-I receptor signal transduction and the Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription (JAK-STAT) pathway. *Biofactors* 2009;35:76–81.
  - 13 Chalkiadaki A, Guarente L: Sirtuins mediate mammalian metabolic responses to nutrient availability. *Nat Rev Endocrinol* 2012;8:287–296.
  - 14 Dominy JE, Gerhart-Hines Z, Puigserver P: Nutrient-dependent acetylation controls basic regulatory metabolic switches and cellular reprogramming. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011;76:203–209.
  - 15 Yamamoto M, Iguchi G, Fukuoka H, et al: SIRT1 regulates adaptive response of the growth hormone-insulin-like growth factor-I axis under fasting conditions in liver. *Proc Natl Acad Sci USA* 2013;110:14948–14953.
  - 16 Contreras AV, Torres N, Tovar AR: PPARalpha as a key nutritional and environmental sensor for metabolic adaptation. *Adv Nutr* 2013;4:439–452.
  - 17 Inagaki T, Dutchak P, Zhao G, et al: Endocrine regulation of the fasting response by PPARalpha-mediated induction of fibroblast growth factor 21. *Cell Metab* 2007; 5: 415–425.
  - 18 Inagaki T, Lin VY, Goetz R, et al: Inhibition of growth hormone signaling by the fasting-induced hormone FGF21. *Cell Metab* 2008;8:77–83.
  - 19 Scacchi M, Pincelli AI, Cavagnini F: Nutritional status in the neuroendocrine control of growth hormone secretion: the model of anorexia nervosa. *Front Neuroendocrinol* 2003;24:200–224.
  - 20 Pimstone BL, Wittmann W, Hansen JD, Murray P: Growth hormone and kwashiorkor. Role of protein in growth-hormone homeostasis. *Lancet* 1966; 288: 779–780.
  - 21 Beas F, Contreras I, Maccioni A, Arenas S: Growth hormone in infant malnutrition: the arginine test in marasmus and kwashiorkor. *Br J Nutr* 1971;26:169–175.
  - 22 Breier BH: Regulation of protein and energy metabolism by the somatotrophic axis. *Domest Anim Endocrinol* 1999;17:209–218.
  - 23 Chiesa C, Osborn JF, Haass C, et al: Ghrelin, leptin, IGF-1, IGFBP-3, and insulin concentrations at birth: is there a relationship with fetal growth and neonatal anthropometry? *Clin Chem* 2008;54:550–558.
  - 24 El-Hodhod MA, Emam EK, Zeitoun YA, El-Araby AM: Serum ghrelin in infants with protein-energy malnutrition. *Clin Nutr* 2009;28:173–177.
  - 25 Martos-Moreno GA, Barrios V, Saenz de Pipaon M, et al: Influence of prematurity and growth restriction on the adipokine profile, IGF1, and ghrelin levels in cord blood: relationship with glucose metabolism. *Eur J Endocrinol* 2009;161:381–389.
  - 26 Fidanci K, Meral C, Suleymanoglu S, et al: Ghrelin levels and postnatal growth in healthy infants 0–3 months of age. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2010;2:34–38.
  - 27 Iniguez G, Ong K, Pena V, et al: Fasting and post-glucose ghrelin levels in SGA infants: relationships with size and weight gain at one year of age. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5830–5833.
  - 28 Hansen-Pupp I, Lofqvist C, Polberger S, et al: Influence of insulin-like growth factor I and nutrition during phases of postnatal growth in very preterm infants. *Pediatr Res* 2011;69:448–453.
  - 29 van de Lagemaat M, Rottevel J, Heijboer AC, et al: Growth in preterm infants until six months postterm: the role of insulin and IGF-I. *Horm Res Paediatr* 2013;80:92–99.
  - 30 Garcia H, Henriquez C, Ugarte F, et al: GHIGF axis during catch up growth in small for gestational age (SGA) infants. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1996;9:561–567.

# **Alimentación del neonato con peso bajo para la edad gestacional de mayor tamaño en un ambiente con pocos recursos**

*Gert F. Kirsten*

En los países en desarrollo nace un número significativamente mayor de neonatos con peso bajo al nacer (PBN) que en los países del primer mundo: a menudo son hijos de mujeres con factores de riesgo prenatales graves, y nacen en hospitales con instalaciones insuficientes. Como consecuencia del número limitado de unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN), estos neonatos se manejan de manera predominante en un cunero para cuidados especiales (CCE) y un cunero fisiológico (CF). El reingreso hospitalario es frecuente, como consecuencia de las dificultades para la alimentación y la ictericia. La clasificación que llevan a cabo las parteras en la sala de partos, ya sea para el envío al CCE o al CF siguiendo los lineamientos escritos, es esencial inmediatamente después del nacimiento:

- Grupo 1: los neonatos de 1 500 a 1 800 g son transferidos en incubadora al CCE.
- Grupo 2: los neonatos de 1 800 a 2 000 g son transferidos ya sea al CCE en incubadora (< 34 semanas) o al CF en posición de cuidado de madre canguro (CMC; ≥ 34 semanas).
- Grupo 3: los neonatos > 1 800 g con edad gestacional ≥ 34 semanas o aquéllos > 2 000 g son transferidos en posición de CMC al CF.
- Grupo 4: neonatos que requieren ingreso a la UCIN.

Una prioridad es impedir la separación de la madre y el neonato en lo posible, y comenzar la alimentación al seno materno y los CMC en la sala de partos en los neonatos que van a transferirse al CF.

Los neonatos de 1 500 a 1 800 g son atendidos en una incubadora y reciben una solución de glucosa al 10% y electrolitos en el momento del ingreso, a 70 mL/kg/día. La leche materna, con riesgo bajo de enterocolitis necrosante, puede comenzarse con rapidez para incrementar el consumo enteral de proteínas. Una vez que la madre se encuentra estable, se le ayuda con la técnica para los CMC, la técnica para la extracción manual del calostro y la leche materna, y el etiquetado correcto de los biberones y su refri-

geración. En los neonatos estables se comienzan de inmediato los CMC, la alimentación con leche materna extraída (LME) y la alimentación al seno materno, que progresan hasta los CMC continuos. Es necesario que se conozca la condición de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) de todas las madres en el momento del ingreso de sus neonatos al servicio. La LME de las madres positivas al VIH se pasteuriza utilizando el método “*flash*”. En la actualidad no se permite el uso de sacaleche, puesto que pueden compartirse, y al hacerlo es posible la transmisión del VIH, el citomegalovirus y el virus de la hepatitis B, entre otros. Sólo suele contarse con LME pasteurizada de donadora para los neonatos con muy bajo peso al nacer. Si no se cuenta con la leche de la madre, como consecuencia de alguna enfermedad o muerte, se inicia la alimentación con fórmula. La nutrición parenteral sólo se encuentra disponible para neonatos con PBN que muestran intolerancia a la alimentación u obstrucción intestinal. La administración enteral de hierro, en dosis de 2 mg/kg/día, se inicia a las 2 semanas de edad, en tanto los complementos multivitamínicos, con por lo menos 400 UI de vitamina D, se inician una vez que el lactante recibe una alimentación enteral total. Los neonatos egresan a casa cuando alcanzan una edad gestacional de por lo menos 34 semanas, un peso de 1 600 a 1 800 g, que muestran una ganancia ponderal adecuada, reciben alimentación exclusiva al seno materno o son alimentados con biberón, y la madre se siente segura en cuanto a su capacidad para cuidar del bebé en casa.

Los neonatos con PBN  $\geq 34$  semanas de gestación y  $\geq 1 800$  g se manejan junto con los neonatos a término en el CF. El inicio de la lactancia materna en los neonatos con PBN es un reto, como consecuencia de su escasa fuerza muscular y deficiencias para la toma del pezón, la succión y la deglución. La fórmula debe prescribirse de acuerdo con criterios estrictos, que incluyen que la madre haya muerto o se encuentre muy enferma para amamantar, se trate de una mujer VIH positiva que elija no alimentar al seno, etc. En cada caso debe determinarse si la díada madre-neonato está lista para el egreso. Esto suele ocurrir después de 48 horas, en su mayoría antes de que el neonato ha recuperado su peso al nacer.

Las clínicas comunitarias funcionan como una extensión del manejo hospitalario. El neonato debe ser valorado y pesado, y referido al hospital si existe pérdida ponderal excesiva, letargo, ictericia, etc.

Es posible aportar una nutrición óptima a los neonatos con PBN en los ámbitos con recursos limitados mediante el mantenimiento de la díada madre-neonato en el hospital, y la provisión de un respaldo experto para la lactancia materna. Las clínicas en la comunidad deben dar soporte nutricional después del egreso.

Embleton ND, Katz J, Ziegler EE (eds): Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 81, pp 123–134, (DOI: 10.1159/000365901) Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel, © 2015

---

## **Alimentación del neonato con peso bajo para la edad gestacional de mayor tamaño en un ambiente con pocos recursos**

Gert F. Kirsten

División de Neonatología, Departamento de Pediatría y Salud Infantil, Tygerberg Children's Hospital y University of Stellenbosch, Cabo Occidental, Sudáfrica

---

### **Resumen**

La prevalencia elevada del peso bajo al nacer (PBN) en los países con pocos recursos (16.5%) coloca una carga sobre los recursos extralimitados. La sala de partos debe contar con lineamientos escritos para permitir la selección de estos neonatos para que reciban un apoyo nutricional óptimo, ya sea mediante envío al cuerno de cuidados especiales (CCE; 1 500 a 1 800 g y < 34 semanas de gestación [SDG]) o al cuerno fisiológico (CF; > 1 800 g y ≥ 34 SDG). La separación de la madre y el neonato debe evitarse. Para el último grupo resulta una prioridad el inicio de la lactancia materna y los cuidados de madre canguro (CMC) en la sala de partos, de lo que se encargan enfermeras capacitadas, para continuarlos en el CF. Los neonatos en el CCE reciben una solución intravenosa de glucosa al 10% con electrolitos y, de encontrarse estables, comienzan a recibir alimentación con calostro y leche materna extraída (LME), así como con CMC intermitentes, hasta llegar a CMC continuos y alimentación al seno materno. La alimentación enteral progresa con más lentitud en neonatos inestables. La nutrición parenteral sólo se administra a los neonatos con obstrucción intestinal o intolerancia a la alimentación. La LME de las madres VIH positivas se pasteuriza en el CCE. La decisión para ingresar a la diada madre-neonato debe ser específica en cada caso. Los neonatos en el CCE egresan a las 34 semanas, con un peso de 1 600 a 1 800 g, y una vez que ganan peso en forma adecuada. El egreso del CF suele ocurrir después de 48 horas, a menudo antes de que el neonato haya recuperado su peso nacer, pero la lactancia materna ya debe haberse establecido. La administración de jarabe multivitamínico y con hierro se mantiene durante por lo menos 12 meses. Las clínicas en la comunidad deben proveer soporte nutricional después del egreso.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

## Introducción

Cada vez nacen más neonatos con peso bajo al nacer (PBN) en los países en desarrollo, en comparación con los países del primer mundo (16.5 vs. 7%), y a menudo sus madres presentan factores de riesgo prenatales graves; aún así, nacen en hospitales en los que las instalaciones y la experiencia médica y de enfermería son limitadas.<sup>1</sup>

El concepto de PBN hace referencia a los neonatos con peso < 2 500 g. El concepto pequeño para la edad gestacional (PEG) hace referencia al neonato con un peso al nacer (PN) por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, en tanto la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) sólo se diagnostica en neonatos con PN y/o longitud al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional (EG) y con restricción patológica del crecimiento fetal. Los neonatos con RCIU constituyen un subgrupo entre los neonatos PEG.<sup>2</sup>

En la India se refiere una incidencia de PBN de 26%, con 54% de RCIU<sup>3,4</sup> (prevalencia en Estados Unidos: 6.9 a 8.1%), de los cuales una tercera parte presenta RCIU.<sup>5</sup>

Este documento hace referencia al neonato con PBN de mayor tamaño ( $\geq 1\,500$  g) que nace en forma prematura (< 38 SDG). Como consecuencia del número limitado de unidades para cuidados intensivos neonatales (UCIN), estos neonatos se manejan de manera predominante en el cunero para cuidados especiales (CCE) y el CF. El reingreso hospitalario como consecuencia de las dificultades para la alimentación y la ictericia es frecuente en neonatos con PBN y nacimiento pretérmino, puesto que muchos egresan con EG escasa, antes de que se establezca por completo la lactancia.<sup>6</sup>

## Manejo de los neonatos con peso bajo al nacer en la sala de partos

La clasificación en la sala de partos es esencial justo después del nacimiento. La clasificación del neonato que se supone sano para determinar su necesidad de cuidados en incubadora y administración parenteral de glucosa, o cuidados de madre canguro (CMC) y alimentación al seno materno, se ve complicada por factores como la EG incierta, la restricción del crecimiento, la enfermedad en la madre y otros. La sala de partos debe contar con lineamientos escritos para que las parteras puedan enviar a los neonatos con PBN ya sea al CCE o al CF. El pediatra a cargo debe valorar a todos los neonatos con peso < 2 000 g. Puesto que muchas mujeres sólo acuden en forma tardía a la clínica de atención prenatal, la EG a menudo es incierta y debe intentarse verificarla.<sup>7</sup> Para determinar la PEG, debe registrarse el peso del neonato en una gráfica de crecimiento.<sup>8</sup>

### *Clasificación y transferencia de la sala de partos*

Sólo es posible integrar lineamientos generales para clasificar a estos neonatos en cuatro grupos, en quienes el manejo difiere de manera sustancial:

- Grupo 1: neonatos con PN entre 1 500 y 1 800 g, y < 34 SDG. Estos son enviados en incubadora al CCE, y sus madres les siguen una vez que se encuentran estables.
- Grupo 2: neonatos con PN entre 1 800 g y 2 000 g, y < 34 SDG. Estos se transfieren ya sea al CCE en incubadora (< 34 SDG) o al CF ( $\geq$  34 SDG) en posición de CMC, una vez que la madre se encuentra estable. Las madres adolescentes y aquéllas con productos múltiples se valoran y transfieren de manera individual.
- Grupo 3: neonatos > 1 800 g con gestación  $\geq$  34 SDG, o aquéllos > 2 000 g. Estos neonatos se transfieren en posición de CMC al CF, junto con sus madres.
- Grupo 4: neonatos que requieren ingreso a la UCIN. Este grupo no se analiza en este capítulo.

Como consecuencia del incremento del riesgo de intolerancia a la alimentación, hipoglucemia e hipotermia, los neonatos con RCIU grave, de manera independiente a su peso o EG, deben ser transferidos de manera inicial al CCE junto con sus madres.

Si la madre está enferma, su neonato se transfiere de inmediato ya sea al CCE o al CF en una incubadora.

### *Manejo nutricional en la sala de partos*

Prevenir la separación de la madre y el neonato en lo posible, e iniciar la alimentación al seno materno y los CMC en la sala de partos para los neonatos que van a transferirse al CF, constituyen una prioridad. El contacto piel a piel temprano incrementa el éxito del primer amamantamiento,<sup>9</sup> permite una succión frecuente y previene la hipotermia. En el neonato estable de la madre VIH negativa, o en el neonato de la madre VIH positiva que decide amamantar, se inicia la alimentación al seno materno. El personal de enfermería de la sala de partos debe tener conocimientos apropiados en torno al apoyo para la lactancia materna para las madres con neonatos prematuros.<sup>10</sup> La madre VIH positiva que decide administrar alimentación con fórmula también practica los CMC y recibe una fórmula para prematuros para su neonato.

### *Observaciones en la sala de partos*

Aunque estos neonatos parecen estables al no presentar dificultad respiratoria u otras alteraciones, requieren una observación estrecha debido a que se

encuentran somnolientos, no muestran preñimiento ni succionan tan bien como los neonatos a término, y pueden desarrollar hipotermia e hipoglucemia con gran rapidez.<sup>6</sup> Debe cuantificarse la glucemia en todos los neonatos, en el transcurso de 90 a 120 minutos tras el nacimiento. No se ha demostrado que la cuantificación más temprana confiera algún beneficio.

Los neonatos con restricción del crecimiento requieren observación estrecha para descartar hipotermia e hipoglucemia. Deben ser transferidos al CCE para la administración parenteral de glucosa en caso de presentar hipoglucemia sintomática, o una glucemia < 2.4 mmol/L.<sup>11</sup>

### **Manejo nutricional en el cunero para cuidados especiales**

Estos neonatos son mantenidos en una incubadora y se les coloca una solución intravenosa de glucosa al 10% con electrolitos en el momento del ingreso a un volumen de 70 mL/kg/día. También se les coloca una sonda orogástrica.

La leche materna, con su riesgo bajo de inducir enterocolitis necrosante (ECN), puede incrementarse con rapidez para aumentar la provisión enteral de proteínas<sup>12</sup> en ámbitos con recursos limitados en los que la nutrición parenteral (NP) es escasa.

Los neonatos en el CCE se clasifican en dos grupos, lo que depende de su condición clínica. Aquéllos con presión positiva continua en vías aéreas (CPAP, *continuous positive airway pressure*) por vía nasal u oxígeno por puntas nasales se catalogan como “inestables”. Sin embargo, sólo se mantienen en ayuno si existe alguna contraindicación médica o quirúrgica para la alimentación enteral. Los cuidados en incubadora se continúan hasta que se suspende la oxigenoterapia, y es posible iniciar en ellos los CMC y la alimentación intermitente con LME. Los neonatos estables inician con CMC intermitentes, LME y alimentación al seno materno de inmediato, que progresan hasta los CMC continuos y la alimentación al seno materno una vez que la madre produce un volumen suficiente de leche, que permita el retiro de la infusión intravenosa. Los neonatos se pesan todos los días.

#### *Calostro, leche materna extraída y pasteurización*

Una vez que la madre se encuentra estable, se le ayuda e instruye en la técnica de CMC, la técnica aséptica para la extracción manual de calostro y leche materna,<sup>13</sup> y el etiquetado apropiado de los biberones y su refrigeración. Todo el calostro se administra mediante jeringa o cucharita directo en la boca, tanto en el neonato estable como en el inestable.

En el CCE, la LME se utiliza sin pasteurizar de la propia madre en caso de ser VIH negativa, pasteurizada de la propia madre VIH positiva o bien de donadora. Debido al riesgo de transmisión del VIH por medio de la LME al

propio neonato o a otro que se encuentre en el servicio, de ocurrir la administración inadvertida de una LME ajena, debe conocerse la condición en cuanto a la infección de VIH en todas las mujeres antes del ingreso del neonato al servicio.<sup>14,15</sup> A las madres se les entregan botellas de cristal de boca ancha esterilizadas para la extracción de la leche. No se permite el uso de sacaleche, ya que pueden compartirse, y al hacerlo es posible la transmisión del VIH, el citomegalovirus y el virus de la hepatitis B, entre otros.<sup>16</sup> El CCE debe contar con una cocina para leche con instalaciones amplias para refrigeración y congelación, así como con el equipo necesario para realizar la pasteurización con el método de “calentamiento *flash*”.

La LME debe refrigerarse de inmediato tras su extracción. La leche materna puede almacenarse a 4 °C hasta por 96 horas, o debe congelarse.<sup>17</sup> Si no se dispone de instalaciones para refrigeración o congelamiento, la LME pretérmino puede almacenarse hasta por 4 horas a temperatura ambiente.<sup>18</sup>

A las madres VIH positivas se les enseña a pasteurizar su leche de inmediato tras la extracción.<sup>19</sup> Debe disponerse de un instructivo colocado en la pared de la cocina de la leche para referencia.

La LME de las madres que se rehúsan a someterse a detección del VIH también debe pasteurizarse. El personal de enfermería debe enseñar a las madres la técnica apropiada para el etiquetado de los biberones de leche. Se coloca un adhesivo con un color específico a los biberones que contienen LME pasteurizada obtenida de una madre VIH positiva. En la etiqueta que se coloca en el biberón de leche deben incluirse el nombre y el apellido del neonato, la clave hospitalaria, la fecha y la hora de la extracción, y la fecha y la hora de la pasteurización.

Sólo es posible introducir la LME de una madre VIH positiva en el refrigerador o el congelador una vez pasteurizada. La LME pasteurizada refrigerada puede utilizarse de inmediato o almacenarse en el refrigerador de leche designado durante 96 horas, después de lo cual debe congelarse. Si no se dispone de aparatos para congelación, la LME pasteurizada puede almacenarse a temperatura ambiente por 24 horas.<sup>20</sup>

Deben seguirse protocolos estrictos para asegurar que la LME se administre al neonato correcto. También debe contarse con protocolos para el manejo del neonato en caso de administración accidental de LME de una madre VIH positiva a otro neonato.

### *Leche materna pasteurizada de donadora*

Puesto que se trata de una provisión escasa, la LME pasteurizada de donadora sólo suele tenerse disponible para neonatos con peso muy bajo al nacer, y sólo es una opción apropiada para neonatos con PBN > 1 500 g con intolerancia a la alimentación y RCIU, cuyas madres no pueden proveerles LME.



### *Alimentación con fórmula en el cunero de cuidados especiales*

Si no se cuenta con la leche materna de la propia madre como consecuencia de la enfermedad o la muerte materna, se inicia la alimentación con fórmula.

La leche de fórmula se relaciona con complicaciones como ECN, carece de propiedades antiinfecciosas, como IgG, IgA secretora, oligosacáridos, etc., para el neonato,<sup>21</sup> no es costeable para la mayor parte de los padres, y se relaciona con gastroenteritis cuando no se dispone de un saneamiento apropiado y de agua potable en casa. La madre VIH positiva debe tomar una decisión informada en torno a si va a amamantar al neonato, administrarle LME pasteurizada o darle fórmula.

### *Administración e incremento de la leche materna extraída en el cunero de cuidados especiales*

Los neonatos con PN > 1 500 g requieren entre 60 y 80 mL/kg el día 1. En todos los neonatos, los líquidos (intravenosos + enterales) se incrementan 25 mL/kg/día hasta alcanzar 150 a 160 mL/kg/día entre los 5 y 6 días de vida extrauterina. El consumo de leche materna en el CCE inicia con el volumen disponible, se incrementa entre 25 y 30 mL/kg cada día y se administra mediante sonda orogástrica en forma de bolo. El volumen intravenoso diario de solución glucosada se disminuye al tiempo que aumenta el consumo de LME. El consumo de LME puede aumentarse hasta un máximo de 180 a 200 mL/kg/día si la ganancia ponderal es < 20 g/kg/día una vez que se recupera el PN. Si la ganancia ponderal sigue siendo subóptima, puede considerarse el uso de algún fortificador comercial o aceite de coco. Si no se dispone de un fortificador, pueden agregarse 2.5 g de leche descremada a 100 mL de LME.<sup>22</sup> La leche materna final tiene un mayor contenido de grasa y calorías que la leche inicial, y también puede aprovecharse para incrementar el consumo calórico.<sup>23</sup>

Debe prestarse atención especial al neonato con RCIU grave, ya que la intolerancia a la alimentación y el aumento del riesgo de ECN pudieran obligar a un aumento diario más lento del volumen de leche y a la infusión continua de LME mediante sonda orogástrica, en vez de la alimentación en bolo.<sup>24</sup> Puede que sea necesario complementar el consumo calórico mediante NP.

### *Cuidados de madre canguro y alimentación al seno materno en el cunero de cuidados especiales*

Mientras el neonato recibe alimentación intravenosa y LME por sonda, y se mantiene estable, la madre practica los CMC intermitentes y comienza el amamantamiento. El primer paso es el contacto con el pezón durante los

CMC, lo que estimula el reflejo de expulsión y facilita la extracción manual del calostro y, más adelante, de la leche materna.

Una vez que el neonato está ganando peso en forma adecuada, que los líquidos intravenosos se han suspendido, que ya no recibe oxígeno y que la sonda nasogástrica se ha retirado, se le saca de la incubadora y se le transfiere a la cama de la madre para CMC continuos y alimentación exclusiva al seno materno. El neonato sigue pesándose a diario, ya que a menudo existe una disminución de la ganancia ponderal diaria, como consecuencia del incremento de la actividad que conlleva la alimentación exclusiva al seno materno. También se enseña la alimentación con vaso, para dar tomas adicionales de LME a los neonatos con ganancia ponderal subóptima.

Las “encargadas de la leche” son auxiliares de enfermería designadas que obtienen el calostro y la LME de la madre separada de su neonato (p. ej., madre en cuidados intensivos obstétricos, etc.). También entrenan y dan apoyo a las madres para la extracción manual de la leche materna y su pasteurización, así como el etiquetado y el almacenamiento apropiado de los biberones con LME e identifican a posibles donadoras de leche.

### *Alimentación con vaso en el cunero de cuidados especiales*

Si bien los neonatos egresan con un peso de 1 600 a 1 800 g y una EG de 34 semanas, siguen sin desarrollar al máximo sus capacidades para la alimentación oral (35 a 37 semanas para casi todos los neonatos prematuros).<sup>25</sup> Puesto que a menudo no pueden vaciar el seno materno y obtener un volumen suficiente de leche materna para cubrir sus requerimientos nutricionales, necesitan tomas adicionales. De inmediato tras la alimentación al seno materno, la madre se extrae la leche del seno parcialmente vacío y la coloca en un vaso esterilizado. Esto asegura que el seno se vacía del todo, para mantener una buena provisión láctea y poder administrar una toma adicional con vaso a su bebé.

### *Nutrición parenteral*

No suele disponerse de NP para el manejo de los neonatos con PBN en las instituciones con bajos recursos, como consecuencia de su costo elevado y la falta de experiencia médica y de enfermería. Se reserva para el neonato con intolerancia a la alimentación enteral, obstrucción intestinal, ECN, etc. No es posible el mantenimiento de una unidad para mezclas en el hospital, con el objetivo de mezclar a diario las soluciones de NP ajustadas. Una alternativa costeable es una preparación comercial 3 en 1 con lípidos, aminoácidos y glucosa para uso a corto plazo (< 3 semanas) en neonatos con PBN.

### *Alimentación complementaria del neonato en el cunero de cuidados especiales*

Las concentraciones de electrolitos sólo se cuantifican en los neonatos con PBN cuando existe alguna indicación clínica para ello, como aquéllos con intolerancia a la alimentación, entre otras. Es posible la adición de algún fortificador a la LME para los neonatos con PBN más inmaduros. Los complementos de calcio y fosfato no se administran como rutina. A las 2 semanas de edad extrauterina debe iniciarse la administración de hierro por vía enteral, en dosis de 2 mg/kg/día, en el hospital para los neonatos que no han egresado y en las clínicas para aquéllos que ya lo hicieron. Debe iniciarse un complemento multivitamínico, que contenga por lo menos 400 UI de vitamina D una vez que el neonato recibe alimentación enteral completa. Ambos se continúan hasta los 12 meses de edad.

### **Manejo nutricional en el cunero fisiológico**

#### *Leche materna extraída y alimentación al seno materno*

Los neonatos con PBN  $\geq$  34 SDG se manejan junto con los neonatos a término en el CF. Estos últimos egresan en forma temprana, es decir, a las 6 a 24 horas de edad. Debido a la existencia limitada de instalaciones neonatales en los países con recursos limitados, los neonatos con PBN suelen egresar después de 48 horas. Para el momento en que egresan, debe haberse establecido la alimentación, ya sea al seno materno o con biberón.

El establecimiento de la lactancia materna en el neonato con PBN constituye un reto, como consecuencia de su fuerza muscular, prendimiento, succión y deglución débiles. Esto puede dar origen a un vaciamiento incompleto de la mama, un consumo lácteo escaso, una ganancia ponderal baja, deshidratación, ictericia y lactancia fallida tras el egreso.

La alimentación al seno materno debe recibir apoyo de personal de enfermería capacitado y empático. El inicio y el establecimiento de la producción de leche materna constituyen un reto en particular cuando la madre se encuentra agotada o enferma, o cuando el neonato y la madre son separados.

Existen diferencias importantes en cuanto a los principios para fomentar la alimentación al seno materno en estos neonatos, en comparación con los aplicables en neonatos a término.<sup>26</sup>

Si bien se impulsa al neonato a término a prenderse y succionar con tanta frecuencia como sea posible para estimular la producción láctea en la mama y vaciar el seno, esto pudiera dar el resultado opuesto en estos neonatos. Esto se debe al hecho de que el neonato es más débil, se prende con deficiencia y suelta en forma repetida el pezón, se queda dormido con facilidad y, por tanto, es incapaz de generar una presión de succión que permita extraer la leche de la mama. Despertar

al neonato con PBN con frecuencia para alimentarlo es contraproducente, ya que sus limitadas reservas de energía no se recuperan con el consumo del bajo volumen de leche de las primeras 48 horas, y esta estrategia pudiera agotar sus reservas de glucógeno y lípidos incluso en mayor medida y generar hipoglucemia. En vez de esto, la madre debe responder a los indicios para la alimentación, al permitir que el neonato se prenda y succione cuando esté despierto. Esto debe ocurrir alrededor de cada 3 horas. No debe despertarse al neonato con más frecuencia. Si el prendimiento sigue siendo un problema, debe utilizarse una pezonera, puesto que permite compensar las presiones de succión bajas.<sup>27</sup> Es necesario enseñar a la madre la técnica correcta para la extracción manual de la leche materna, pues esto estimulará la producción láctea y ayudará a vaciar la mama. La extracción de la leche materna debe realizarse mientras el neonato duerme y justo después de una alimentación, con el objetivo de vaciar la mama. La madre debe extraerse la leche entre seis y ocho veces en 24 horas hasta que su producción láctea se establezca en forma suficiente para mantener la lactancia.

Si existe una pérdida ponderal excesiva, se desarrollan ictericia o hipoglucemia, debe solicitarse al médico que valore al neonato.

La madre adolescente, aquéllas con productos múltiples o en quienes se posterga la alimentación al seno materno por enfermedad requieren una hospitalización más prolongada, con el objetivo de establecer la lactancia.

#### *Administración de complementos al neonato en el cunero fisiológico*

Puesto que estos neonatos egresan en el transcurso de la primera semana de vida, los complementos multivitamínicos y de hierro en dosis de 2 mg/kg/día se proporcionan en la clínica.

### **Principios generales aplicables a los neonatos tanto en cuneros de cuidados especiales como fisiológicos**

#### *Principios generales de la alimentación con fórmula*

La fórmula debe prescribirse con base en criterios estrictos, que incluyen:

- La madre murió o se encuentra muy enferma para amamantar
- La madre VIH positiva decide no amamantar
- La madre VIH positiva no tiene posibilidad de pasteurizar la leche en el hogar y cambia a la fórmula en el momento del egreso
- La madre tiene gemelos o trillizos, y se requiere una administración complementaria de fórmula láctea
- Alimentación complementaria para el neonato cuya madre presenta producción escasa persistente de leche, p. ej., por un inicio tardío de la lactancia materna

- Puesto que no se dispone con facilidad de leche de donadora para los neonatos con PBN > 34 SDG en ámbitos con recursos limitados, la lactancia materna puede complementarse con una fórmula, que se administra con vaso.

Debe prescribirse una fórmula infantil estandarizada. Las madres que alimentan con fórmula deben ser instruidas por el personal de enfermería en la preparación higiénica y correcta de la leche de fórmula, y la esterilización de los biberones y los chupones.<sup>28</sup>

### *Principios generales de la planeación previa al egreso*

Todos los neonatos deben contar con una tarjeta resistente, en la que se indique toda su información neonatal y de alimentación, el uso de complementos y fármacos, como los antirretrovirales, un resumen de su manejo neonatal y otros datos con el objetivo de presentarla en la clínica en cada visita.

La madre VIH positiva que amamanta debe recurrir a la lactancia materna exclusiva hasta que decida suspenderla. Debe ser informada sobre los riesgos de la complementación de la alimentación al seno materno con productos distintos al agua.<sup>29</sup>

### *Principios generales para el egreso*

Aunque existen lineamientos para el egreso temprano de los lactantes prematuros tardíos en un país desarrollado,<sup>30</sup> no existen para el lactante con PBN en un ámbito con recursos limitados. Los principios para el egreso se determinan con base en el ingreso al CCE o el CF.

### *Egreso del cunero de cuidados especiales*

La decisión para el egreso de la díada madre-neonato debe tomarse de manera específica en cada caso. Los lactantes egresan a casa cuando alcanzan una EG de por lo menos 34 semanas, un peso de 1 600 a 1 800 g, que muestran una ganancia ponderal adecuada, reciben una alimentación completa al seno materno o con biberón, y la madre se siente segura para cuidar a su hijo en el hogar.

La programación de la valoración en la clínica comunitaria se determina dependiendo de factores como peso o EG al egreso, madre adolescente, etc.

### *Egreso del cunero fisiológico*

El egreso suele ocurrir después de 48 horas, a menudo antes de que el neonato haya recuperado su PN. En cada caso se determina de manera específica si la díada madre-neonato está lista para el egreso. Si el neonato egresa antes del día 3, es decir, mientras sigue perdiendo peso, se le tiene que valorar en la clínica en el transcurso de 24 horas.

## *Apoyo nutricional en la clínica comunitaria*

Las clínicas comunitarias funcionan como una extensión del manejo hospitalario. El personal de enfermería de la clínica también debe realizar visitas domiciliarias. Deben explorarse los senos de la madre para descartar ingurgitación y observar su técnica de amamantamiento. El lactante debe ser valorado y pesado, y la ganancia o la pérdida de peso deben interpretarse con base en la edad posnatal. El lactante debe referirse al hospital si existe pérdida ponderal excesiva, letargo, ictericia, alimentación deficiente, etc.

### **Conclusión**

Es posible proveer una nutrición óptima a los lactantes con PBN en los ámbitos con limitación de recursos mediante el mantenimiento de la díada madre-neonato en el hospital y la provisión de apoyo profesional sobre lactancia. Las clínicas comunitarias deben dar apoyo nutricional posterior al alta.

### **Declaración de conflictos de interés**

No existe conflicto de interés o patrocinio alguno.

### **Referencias**

- 1 Imdad A, Bhutta ZA: Nutritional management of the low birth weight/preterm infant in community settings: a perspective from the developing world. *J Pediatr* 2013;162:S107–S114.
- 2 Hay WW, Thureen PJ, Anderson MS: Intrauterine growth restriction. *Neoreviews* 2001;2:e129–e138.
- 3 Director General World Health Organization: Bridging the gaps. *The World Health Report 995*. <http://www.who.int/whr/1995/en/index.html>.
- 4 Antonisamy B, Sivaram M, Richard J, Rao PSS: Trends in Intra-uterine growth of single live births in Southern India. *J Trop Pediatr* 1996;42: 339–341.
- 5 Dennis JA, Mollborn S: Young maternal age and low birth weight risk: an exploration of racial/ethnic disparities in the birth outcomes of mothers in the United States. *Soc Sci J* 2013;50:625–634.
- 6 Engle WA, Tomashek KM, Wallman C: 'Late-preterm' infants: a population at risk. *Pediatrics* 2007;120:1390–1401.
- 7 Ballard JL, Khoury JC, Wedig K, et al: New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr* 1991;119:417–423.
- 8 Fenton TR, Kim JH: A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;20:13:59.
- 9 Moore ER, Anderson GC, Bergman N, et al: Early skin-to-skin contact for mothers and their healthy newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD003519.
- 10 Isaacson L: Steps to successfully breast-feed the premature infant. *Neonatal Netw* 2006;25:77–86.
- 11 Tudehope D, Vento M, Bhutta Z, Pachi P: Nutritional requirements and feeding recommendations for small for GA infants. *J Pediatr* 2013;162:S81–S89.

- 12 Sisk PM, Lovelady CA, Gruber KJ, et al: Human milk consumption and full enteral feeding among infants who weigh <1,250 grams. *Pediatrics* 2008;121:e1528–e1533.
- 13 Flaherman VJ, Lee HC: 'Breastfeeding' by feeding expressed mother's milk. *Pediatr Clin North Am* 2013;60:227–246.
- 14 Dunn DT, Newell ML, Ades AE, et al: Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breast feeding. *Lancet* 1992;340: 585–588.
- 15 Cotton MF, Marais BJ, Andersson MI, et al: Minimizing the risk of non-vertical, non-sexual HIV infection in children beyond mother to child transmission. *J Int AIDS Soc* 2012;15:17377.
- 16 Glynn L, Goosen L: Manual expression of breast milk. *J Hum Lact* 2005;21:184–185.
- 17 Slutzah M, Codipilly CN, Potak D, et al: Refrigerator storage of expressed human milk in the neonatal intensive care unit. *J Pediatr* 2010;156:26–28.
- 18 Nwankwo MU, Ofor E, Okolo AA, et al: Bacterial growth in expressed breast-milk. *Ann Trop Paediatr* 1988;8:92–95.
- 19 Israel-Ballard K, Donovan R, Chantry C, et al: Flash-heat inactivation of HIV-1 in human milk: a potential method to reduce postnatal transmission in developing countries. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;45:318–323.
- 20 Besser M, Jackson DJ, Besser MJ, Goosen L: How long does flash-heated breast milk remain safe for a baby to drink at room temperature? *J Trop Pediatr* 2013;59:73–75.
- 21 Lucas A, Cole TJ: Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet* 1990;336:1519–1523.
- 22 Ziegler EE: Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58(suppl 1):8–18.
- 23 Charpak N, Ruiz JG, KMC Team: Breast milk composition in a cohort of pre-term infants' mothers followed in an ambulatory programme in Colombia. *Acta Paediatr* 2007;96:1755–1759.
- 24 Bozetti V, Tagliabue PE, Visser GH, et al: Feeding issues in IUGR preterm infants. *Early Hum Dev* 2013;89(suppl 2):S21–S23.
- 25 Jadcherla SR, Wang M, Vijayapal AS, et al: Impact of prematurity and co-morbidities on feeding milestones in neonates: a retrospective study. *J Perinatol* 2010;30:201–208.
- 26 Meier P, Patel A, Wright K, et al: Management of breastfeeding during and after the maternity hospitalization for late preterm infants. *Clin Perinatol* 2013;40:689–705.
- 27 Clum D, Primomo J: Use of a silicone nipple shield with premature infants. *J Hum Lact* 1996; 12: 287–290.
- 28 FAO, WHO: How to Prepare Formula for Bottle-Feeding at Home. Safe Preparation, Storage and Handling of Powdered Infant Formula: Guidelines. Geneva, FAO, WHO, 2007.
- 29 Coutsidis A, Pillay K, Kuhn L, et al: Method of feeding and transmission of HIV-1 from mothers to children by 15 months of age: prospective cohort study from Durban, South Africa. *AIDS* 2001;15:379–387.
- 30 Whyte RK, Canadian Paediatric Society, Fetus and Newborn Committee: Safe discharge of the late preterm infant. *Paediatr Child Health* 2010;15:655–660.

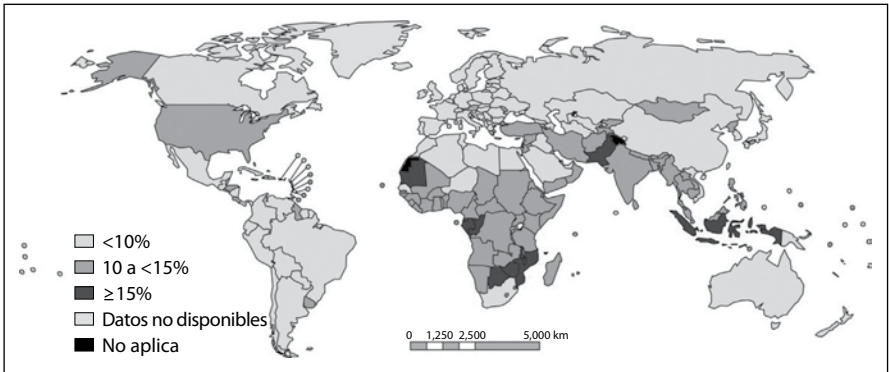
# **Incidencia mundial del nacimiento pretérmino**

*James M. Tielsch*

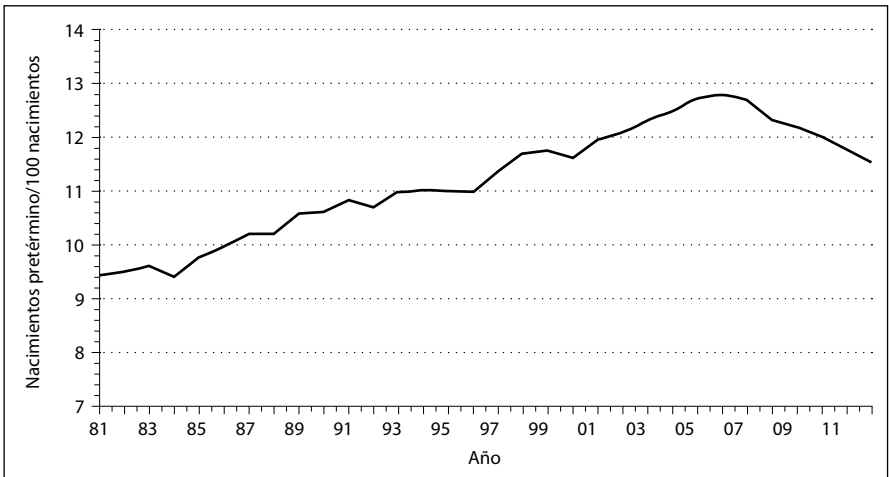
El nacimiento pretérmino, que se define como el parto de un recién nacido vivo con menos de 37 semanas de gestación completadas, es una causa importante de morbilidad y mortalidad. Es la causa principal de muerte neonatal a nivel mundial y puede generar discapacidad de por vida en los sobrevivientes. Un elemento clave para medir su frecuencia es la determinación precisa de la edad gestacional y del alcance del término a partir del nacimiento. En el mundo se recurre a distintos parámetros para facilitar la determinación de la edad gestacional, el más frecuente es la fecha de inicio del periodo menstrual más reciente de la mujer, y el más preciso la antropometría fetal durante el embarazo temprano, realizada mediante una exploración ecográfica. La carencia de sistemas de registro de datos de vida adecuados y la calidad variable de la cuantificación de la edad gestacional dificulta el cálculo de la incidencia del nacimiento pretérmino. En fecha reciente, Blencowe y colaboradores,<sup>1</sup> publicaron cálculos de la incidencia del nacimiento pretérmino en la mayor parte de los países y las regiones del mundo. A nivel mundial, calcularon una tasa de nacimiento pretérmino de 11.1 por 100 nacidos vivos. Esto se traduce en casi 15 millones de nacimientos pretérmino cada año. Como era de esperar, la incidencia no es uniforme, y las tasas van desde 5% en algunos países del norte de Europa hasta 15% en las regiones del África subsahariana y el sur de Asia (Figura 1). Si bien esta variabilidad entre países es amplia, es significativamente menor que la observada en otros resultados reproductivos, como la obtención de neonatos pequeños para la edad gestacional. Este hecho, junto con la carencia de un impacto relevante de las intervenciones aplicadas en el periodo prenatal, sugiere que un conjunto uniforme de intervenciones gestacionales no influirá sobre el nacimiento pretérmino como podrían hacerlo con otros tipos de evolución del embarazo.

En muchos países, la incidencia del nacimiento pretérmino se ha incrementado durante la última década, pero esto no es igual en todos los países. En Estados Unidos, las tasas de nacimiento pretérmino se elevaron desde el inicio de la década de 1980 hasta alcanzar un máximo en el año 2006 (Figura 2).<sup>2,3</sup> A partir de entonces han disminuido cada año, y lo más probable es que esto se deba a los cambios en las indicaciones del nacimiento pretérmino inducido por medios médicos. El nacimiento pretérmino tiene una etiología multifactorial y heterogénea, esto requerirá un paquete de intervenciones que atiendan diversos aspectos de este complejo síndrome.





**Figura 1.** Tasas calculadas de nacimiento pretérmino por país, 2010. Tomada de Blencowe, *et al.*<sup>1</sup>



**Figura 2.** Tasas de nacimiento pretérmino por 100 nacimientos, Estados Unidos, 1981 a 2012. Datos de Martin, *et al.*<sup>2</sup> y Hamilton, *et al.*<sup>3</sup>

## Referencias

- 1 Blencowe H, Cousens S, Ostergaard MZ, et al: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162–2172.
- 2 Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011;60:1–70.
- 3 Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ: Births: preliminary data for 2012. *Natl Vital Stat Rep* 2013;62:1–20.

---

## **Incidencia mundial del nacimiento pretérmino**

James M. Tielsch

Departamento de Salud Global, Milken Institute School of Public Health en The George Washington University, Washington, DC, EU

---

### **Resumen**

El cálculo de la incidencia del nacimiento pretérmino depende de la determinación precisa de la edad gestacional y de la evolución del embarazo. En muchos países, estos datos no se registran como rutina, lo que dificulta los cálculos a nivel mundial. Una estrategia sistemática reciente para enfrentar este problema calculó una incidencia mundial de 11.1 por 100 nacidos vivos en 2010. Se observó una variación significativa de las tasas entre países y regiones del mundo, pero esta variabilidad es menor que la observada para otros resultados reproductivos importantes. Las tasas varían desde casi 5% en algunos países del norte de Europa hasta más de 15% en algunos países del África subsahariana y Asia. Las tendencias temporales sugieren que la incidencia del nacimiento pretérmino va en aumento, pero gran parte de este cambio pudiera corresponder a las modificaciones de las prácticas médicas de inducción temprana del nacimiento, ya que mejora la supervivencia de los neonatos prematuros. Se desconoce si han ocurrido cambios importantes en el nacimiento pretérmino espontáneo. Se han propuesto estrategias nuevas para la clasificación de sus diversas etiologías, y parecen promisorias para el desarrollo de intervenciones específicas que hagan frente a las distintas causas subyacentes de este problema de salud importante.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

### **Introducción**

A pesar del avance significativo logrado en los últimos 20 años en la supervivencia materna e infantil, los resultados adversos del embarazo han mostrado más bien reluctante al cambio. Entre estos resultados, el que muestra mayor resistencia es el nacimiento pretérmino. Éste da origen a más de una tercera parte de las muertes neonatales, y en muchos países es su etiología principal.<sup>1</sup> Una morbilidad y una discapacidad graves son consecuencias importantes del nacimiento

“demasiado temprano”, y tienen un impacto importante sobre los pulmones y el cerebro.<sup>2</sup> Estas secuelas funcionales a menudo dan origen a disfunciones durante toda la vida.<sup>2,3</sup> Si bien se ha avanzado en la reducción de las tasas del nacimiento pretérmino en países con ingresos altos, por lo menos la mitad de esta reducción puede atribuirse a la disminución de la inducción médica del nacimiento y no a cambios en los procesos subyacentes que dan origen al nacimiento pretérmino.<sup>4</sup>

### **Determinación de la edad gestacional y definiciones del nacimiento pretérmino**

La clave para la definición y la cuantificación del pretérmino es la determinación precisa de la edad gestacional en el momento del nacimiento. La herramienta para medición de uso más frecuente corresponde al primer día del último periodo menstrual de la mujer (fecha de la última menstruación, FUM). Un embarazo normal a término es aquél con una duración de 280 días después de la FUM. Obsérvese que esto asume que la fertilización se presenta en el momento de la ovulación, 2 semanas después de la FUM. La definición de la edad gestacional con base en la FUM depende de distintos factores, que comprometen la precisión del cálculo. Entre éstos se encuentran las variaciones de la duración y la regularidad de los ciclos menstruales normales, de la fertilización y la implantación que tienen lugar un número variable de días tras la ovulación, de la amenorrea que deriva de la lactancia, de la enfermedad o el estrés físico, y de la memoria de la mujer. Como era de esperar, cuando se interroga a una mujer sobre la FUM repercute en la precisión; mientras más temprano el embarazo, más preciso será este parámetro. Si se espera hasta el momento del nacimiento, se obtienen resultados menos exactos. En promedio, los datos sugieren que la FUM tiene una mejor precisión en un plazo aproximado de 2 semanas.<sup>5</sup>

Como consecuencia de estas dificultades para el uso de la FUM, también se utilizan otras estrategias. La medición de la altura del fondo uterino puede aportar información objetiva, pero con una precisión un poco menor en comparación con la FUM. Al igual que el resto de las medidas antropométricas para el cálculo de la edad gestacional, la precisión de la altura del fondo uterino depende del momento del embarazo en que se cuantifica. Mientras más tarde se realice esta cuantificación en el embarazo, más probable es que existan factores, como la anatomía uterina y la restricción del crecimiento intrauterino, que limiten su precisión. Los cálculos más precisos de esta medida tienen un margen de 3 semanas.<sup>5</sup>

La valoración clínica del neonato en el momento del nacimiento es una práctica frecuente en los sitios en los que se cuenta con personal capacitado. Existen distintas escalas clínicas, entre otras las de Dubowitz, Capurro, Ballard y Parkin. Todas incluyen una valoración de características externas específicas y algunas también recurren a una valoración neurológica. Su precisión es cercana a 2 semanas.<sup>5</sup>

El estándar de oro actual para la determinación de la edad gestacional depende de la ecografía temprana, con mediciones antropométricas específicas del feto. Entre ellas se encuentran la longitud cefalocaudal, el diámetro biparietal y la longitud femoral. El periodo más preciso para el cálculo de la edad gestacional mediante ecografía es el previo a las 20 semanas de gestación, que permite evitar las dificultades que derivan de la variación del crecimiento intrauterino del feto. Para la realización del ultrasonido se requieren un técnico e intérprete capacitado, y los resultados tienen una precisión aproximada de 5 días si se realiza durante el primer trimestre.<sup>5</sup>

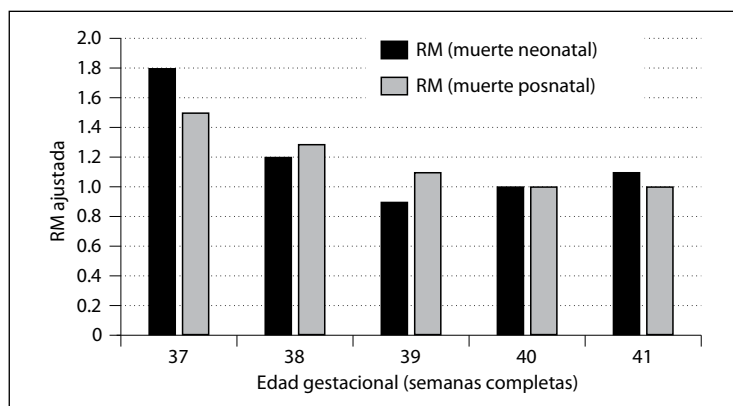
El “mejor cálculo obstétrico” se utiliza con frecuencia en los ámbitos con altos recursos, y hace necesarias tanto la FUM como la ecografía temprana. Se utilizan algoritmos para calcular la edad gestacional con base en la mejor información disponible, pero hay varios en uso y esta estrategia no está estandarizada. La precisión varía con base en el tipo de información y el algoritmo, pero se ubica en algún punto entre la precisión de la FUM y la valoración ecográfica temprana.<sup>5</sup>

Como era de esperar, existe una amplia variación de la información disponible con respecto a la edad gestacional en el momento del nacimiento, y por lo tanto de su precisión, en distintos países. En la vasta mayoría de los países de bajos ingresos se carece de información ecográfica de rutina, y también de sistemas de registro de estadísticas vitales, o bien éstos son insuficientes para obtener este tipo información de la mayor parte de los nacimientos. Como consecuencia, el mejor esfuerzo realizado hasta ahora para calcular las tasas de nacimiento pretérmino por país tuvo que recurrir a modelos matemáticos específicos para cada región, con el fin de analizar los datos de 171 de 184 países.<sup>6</sup> Por lo tanto, deben utilizarse con cautela todos los cálculos y las cifras mundiales, y muchos nacionales y regionales, en cuanto a las tasas de nacimiento pretérmino.

La definición tradicional del nacimiento pretérmino es un neonato vivo con menos de 37 semanas de gestación completas.<sup>7</sup> El límite inferior del pretérmino se define en forma variable, y depende de la viabilidad del neonato, utilizando la mayor parte de los países las 22 semanas. Algunos países con ingresos altos establecen este límite en cifras tan bajas como las 16 semanas. Puesto que la magnitud y la gravedad de las complicaciones del nacimiento pretérmino se incrementan de manera significativa a edades gestacionales menores, el nacimiento pretérmino se ha dividido en cuatro grupos: pretérmino tardío (34 a < 37 semanas), pretérmino moderado (32 a < 34 semanas), pretérmino temprano (28 a < 32 semanas) y pretérmino extremo (< 28 semanas).

En fecha reciente se propuso un sistema de clasificación que refleja la heterogeneidad etiológica del nacimiento pretérmino, en el que se consideran cinco componentes:<sup>8</sup>

- Afecciones maternas previas al nacimiento
- Afecciones fetales previas al nacimiento



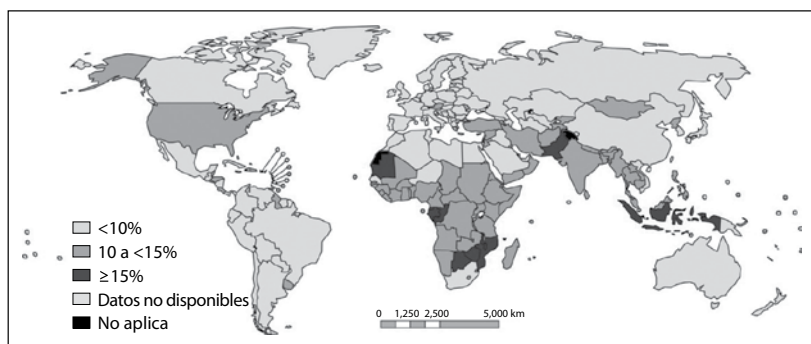
**Figura 1.** Razón de momios (RM) ajustada de muerte por edad gestacional, Estados Unidos, 1995 a 2001. Adaptada de Zhang y Kramer.<sup>10</sup>

- Patologías placentarias
- Signos de inicio del trabajo de parto
- Vía de nacimiento.

Parte de este paradigma de clasificación nuevo redefine el límite superior del nacimiento pretérmino en < 39 semanas,<sup>9</sup> y justifica esta extensión con base en los riesgos crecientes que muestran estos neonatos en comparación con los nacidos entre las 39 a 41 semanas<sup>10,11</sup> (Figura 1). También sugiere el establecimiento de un límite inferior de 16 semanas, y la inclusión de todos los nacimientos, tanto de nacidos vivos como de mortinatos. Esto incrementaría los cálculos existentes alrededor de 28%, y el porcentaje del incremento sería variable para cada situación.

## Incidencia

Las variaciones de la cuantificación de la edad gestacional y el término, así como la calidad de las fuentes de datos dificultan los cálculos de la incidencia mundial del nacimiento pretérmino. El enfoque más integral para hacer frente a este reto fue realizado por Blencowe y colaboradores,<sup>6</sup> que calcularon las tasas nacionales, regionales y mundiales de nacimiento pretérmino en 2010. Dada la carencia de información nacional en muchos países, recurrieron a distintas fuentes de datos, entre otras, sistemas de registro de estadísticas vitales, registros, censos nacionales, una revisión sistemática de las publicaciones de estudios especiales, e información inédita del *Child Health Epidemiology Reference Group*. Se dispuso de datos confiables y de gran calidad en una minoría de países, lo que forzó a los investigadores a ajustar la mayor parte de los cálculos nacionales con base en información limitada específica del país sobre las tasas de nacimiento pretérmino, los factores de riesgo asociados



**Figura 2.** Tasas calculadas de nacimiento pretérmino por país, 2010. Reimpresión de Blencowe, *et al.*,<sup>6</sup> con autorización de Elsevier.

**Cuadro 1.** Tasas de nacimiento pretérmino en regiones específicas, 1990 a 2010

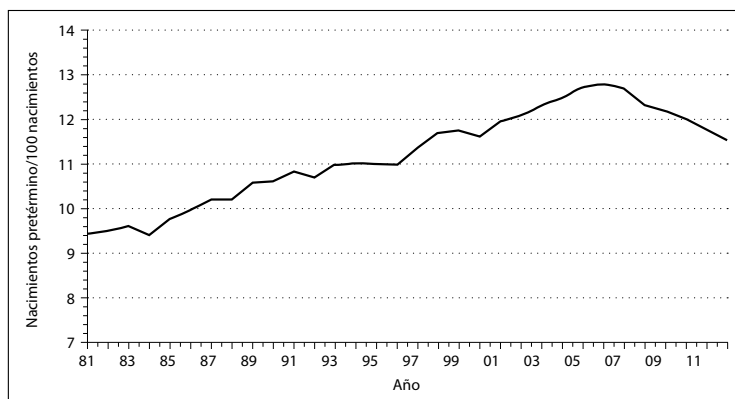
Región	Tasa de nacimiento pretérmino (por 100 nacimientos)		Cambio relativo entre 1990 y 2010, %
	1990	2010	
Países desarrollados	7.2	8.6	19.4
América Latina	7.7	8.4	9.1
Caribe	8.9	11.2	25.8

Datos de Blencowe, *et al.*<sup>6</sup>

con el nacimiento pretérmino, e información más confiable obtenida de otros países de la región. Se recurrió a otras estrategias de ajuste similares para hacer cálculos de las subcategorías del nacimiento pretérmino.

En general, Blencowe y colaboradores<sup>6</sup> calcularon que la tasa de nacimiento pretérmino mundial fue de 11.1% en 2010, lo que corresponde a casi 15 millones de nacimientos pretérmino en todo el mundo. Los cálculos varían según la región, con una tasa baja de 7.4% en el centro y el este de Asia, hasta 13.3% en el sur de Asia. Los países definidos como “desarrollados” en este análisis no mostraron las tasas más bajas (8.6%) y tuvieron cifras equivalentes a la tasa observada en América Latina y la región del Caribe. Las variaciones entre países fueron mayores con la tasa más alta estimada en Malawi con 18%, y las más bajas identificadas en los países del norte de Europa con 5% (Figura 2).

Si bien existió una variación importante por región y país, la variabilidad de las tasas de nacimiento pretérmino es significativamente menor que la identificada para otros tipos de evolución reproductiva, como neonatos pequeños para la edad gestacional,<sup>12</sup> y el patrón de las tasas no se ajusta a las expectativas preconcebidas a partir de la condición socioeconómica. Por ejemplo, en algunos países desarrollados fueron más altas que en algunos de los países más



**Figura 3.** Tasas de nacimiento pretérmino por 100 nacimientos, EU, 1981 a 2012. Datos de Martin, et al.<sup>13</sup> y Hamilton, et al.<sup>14</sup>

pobres de diversas regiones. Esto pudiera corresponder a una mezcla de la calidad de los datos o a distintas etiologías del nacimiento pretérmino ante la variación de los patrones de práctica relacionados con la inducción médica del parto –una causa importante de esta variación.

Blencowe y colaboradores,<sup>6</sup> también calcularon los cambios de las tasas del nacimiento pretérmino entre 1990 y 2010 en una serie de países seleccionados (su grupo de países desarrollados y las regiones de Latinoamérica y el Caribe). Este análisis reveló un incremento de 7.5 a 8.6% en este periodo. El porcentaje de incremento varió entre 9.1 y 25.8% por región (Cuadro 1). De los 65 países incluidos en este análisis de tendencia temporal, sólo 17 mostraron tasas estables o en disminución, en tanto el resto tenía incrementos superiores a 0.5% por año. Sin embargo, la causa que determina estos patrones temporales no es clara. En Estados Unidos, las tasas de nacimiento pretérmino se incrementaron hasta 12.8 en 2006, pero desde entonces han disminuido en forma significativa, ya que se han modificado los criterios para la inducción médica del parto temprano<sup>13,14</sup> (Figura 3).

## Conclusión

La carencia de sistemas integrales para el registro de estadísticas vitales en muchos países, y las dificultades para cuantificar la edad gestacional, convierten al cálculo de las tasas de nacimiento pretérmino en un reto. A pesar de estos desafíos, resulta evidente que el nacimiento pretérmino sigue siendo una afección con frecuencia elevada en todo el mundo, que tiene consecuencias importantes para la vida y el desarrollo, y que ha mostrado una resistencia relativa a las intervenciones. De hecho, en muchos países las tasas de nacimiento pretérmino se han incrementado en forma significativa durante los últimos 20 años. En tanto existe una variación

importante de un país a otro, esta variabilidad es menos drástica que la identificada para otros tipos relevantes de resultado reproductivo, lo que sugiere que las intervenciones aplicadas en estos últimos casos no tienen probabilidad de generar algún impacto sobre una proporción significativa de los nacimientos pretérmino.

El nacimiento pretérmino no es una afección única y es una de las pocas afecciones de salud importantes que se clasifica con base en el momento en que se presenta y no por la forma en que lo hace. Los avances en esta evolución crítica dependerán del diseño de estrategias que atiendan en forma directa esta heterogeneidad. Además, están en desarrollo estrategias para la clasificación y la definición del grupo de gestaciones que deben considerarse pretérmino, lo que pudiera permitir el acceso a alternativas nuevas para hacer frente a esta problemática mundial.

### **Declaración de conflictos de interés**

El autor declara que no tiene algún conflicto de interés financiero o de otro tipo en relación con el contenido de este capítulo.

### **Referencias**

- 1 Liu L, Johnson H, Cousens S, et al: Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012;379:2151–2161.
- 2 Institute of Medicine: *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. Washington, National Academy Press, 2007.
- 3 Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261–269.
- 4 Chang HH, Larson J, Blencowe H, et al: Born Too Soon preterm prevention analysis group. Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet* 2013; 381: 223–234.
- 5 March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO: *Born Too Soon: the Global Action Report on Preterm Birth*. Geneva, WHO, 2012.
- 6 Blencowe H, Cousens S, Ostergaard MZ, et al: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162–2172.
- 7 WHO: WHO recommended definitions, terminology and formal for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977;56:247–253.
- 8 Villar J, Papageorghiou AT, Knight HE, et al: The preterm birth syndrome: a prototype phenotypic classification. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:119–123.
- 9 Kramer MS, Papageorghiou A, Culhane J, et al: Challenges in defining and classifying the preterm birth syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:108–112.
- 10 Zhang X, Kramer MS: Variations in mortality and morbidity by gestational age among infants born at term. *J Pediatr* 2009;154:358–362.
- 11 Smith GCS, Pell JP, Dobbie R: Risk of sudden infant death syndrome and week of gestation of term birth. *Pediatrics* 2003;111:1367–1371.
- 12 Lee ACC, Katz J, Blencowe H, et al: National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Glob Health* 2013;1:e26–e36.
- 13 Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, et al: Births: final data for 2009. *Natl Vital Stat Rep* 2011;60:1–70.
- 14 Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ: Births: preliminary data for 2012. *Natl Vital Stat Rep* 2013;62:1–20.

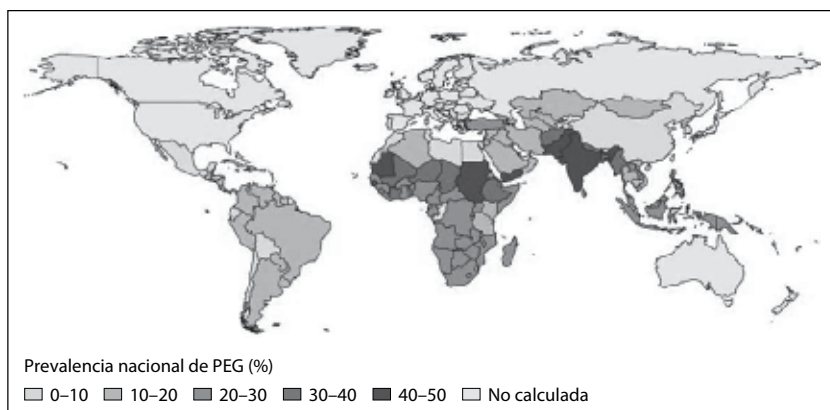


# Prevalencia mundial del nacimiento de neonatos pequeños para la edad gestacional

*Robert E. Black*

La restricción del crecimiento fetal se identifica tanto en neonatos prematuros como a término, y en ambos casos tiene efectos adversos importantes en la supervivencia, la salud, el crecimiento y el desarrollo subsecuentes.<sup>1</sup> Para la valoración de la calidad del crecimiento fetal se requiere conocimiento de la edad gestacional del neonato, por lo general mediante la documentación de la fecha de la última regla o, de manera idónea, mediante una valoración fetal con ecografía durante el embarazo temprano. De esta manera, la restricción del crecimiento fetal se determina en relación con el peso esperado para una edad gestacional específica. El concepto de pequeño para la edad gestacional (PEG) suele definirse como la presencia de un peso al nacer inferior al percentil 10 para la edad gestacional, en comparación con una población de referencia apropiada. Algunos de estos neonatos son pequeños al nacer como consecuencia de su constitución, pero en muchos la restricción del crecimiento fetal deriva de deficiencias de la nutrición materna, infecciones durante el embarazo, una disfunción placentaria o malformaciones fetales. Los neonatos que tienen el peso esperado, ya sean prematuros, de 37 semanas de gestación o más se califican como de peso adecuado para la edad gestacional. Los neonatos con un peso inferior al esperado, ya sean prematuros o a término, se califican como PEG. El peso bajo al nacer (PBN), que hace referencia a un peso < 2 500 g en el momento del nacimiento, y se observa en algunos neonatos prematuros, en otros PEG y otros más que cursan con ambas, la proporción de estas poblaciones varía de acuerdo con la ubicación y otros factores. La designación PBN no se aplica a neonatos con peso de 2 500 g o más, pero que son PEG.

En los últimos 2 años, una serie de análisis se concentraron en la prevalencia de la restricción del crecimiento fetal y sus consecuencias. Estos análisis se publicaron en documentos de investigación<sup>2-4</sup> y como parte de una serie de documentos sobre nutrición materna e infantil publicada en *The Lancet* a la mitad del 2013.<sup>1,2</sup> En estos documentos se publican los métodos detallados. En resumen, los neonatos PEG se definieron como aquéllos con peso inferior al percentil 10 de una población de referencia para una edad gestacional y un sexo determinados. La referencia utilizada para estos análisis se determinó



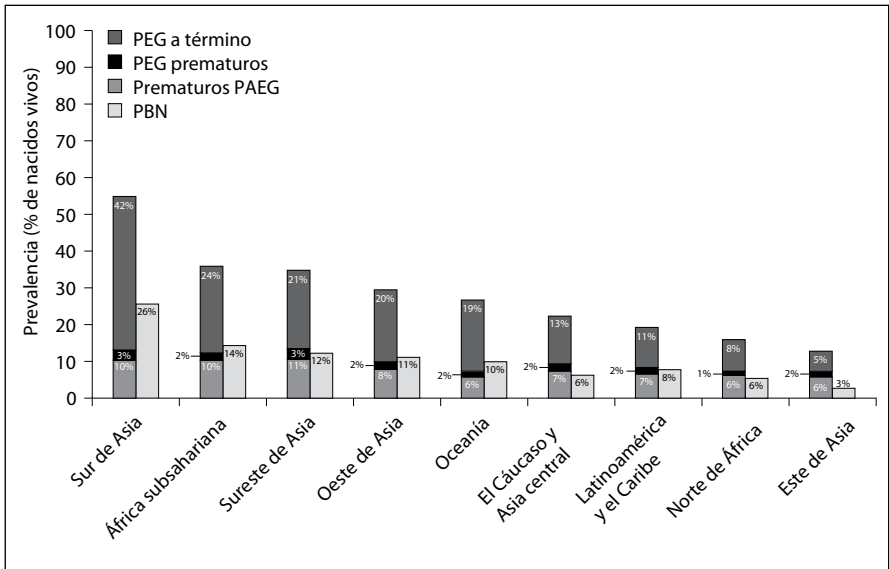
**Figura 1.** Prevalencia calculada de neonatos PEG en 138 países con ingresos bajos y medios. Reimpresión de Lee, *et al.*,<sup>3</sup> con autorización de Elsevier.

a partir de más de 3 millones de nacidos en 1991, representativos de Estados Unidos, pertenecientes a etnias diversas.<sup>5</sup> Se consideró que el nacimiento pretérmino era aquél que tenía lugar antes de las 37 semanas.

Estos cálculos indican que en 2010 nacieron 32.4 millones de neonatos PEG, 27% de todos los nacimientos en los países de ingresos bajos y medios (PIBM).<sup>3</sup> Alrededor de 20% de los nacimientos pretérmino en estos países también eran PEG. La Figura 1 muestra la prevalencia nacional estimada de neonatos PEG en los PIBM en 2010. Las prevalencias más altas corresponden al sur de Asia y los países de la región del Sahel en África. La India no sólo cuenta con el número más alto de neonatos PEG en cualquier país, 12.8 millones (intervalo de incertidumbre, 11.5 a 14.3 millones), también una fracción muy alta de todos los nacidos en la India son PEG (46.9%).

Como puede apreciarse en la Figura 2, la prevalencia de neonatos PEG, tanto nacidos a término como antes del mismo, se aproxima al doble de la prevalencia de neonatos con PBN en todas las regiones del mundo. El conjunto de neonatos PEG está configurado en gran medida por nacidos a término, y sólo una proporción baja la constituyen los prematuros y PEG.

Ser PEG tiene consecuencias tanto a corto plazo para la supervivencia y el crecimiento lineal (es decir, detención del crecimiento) como efectos adversos a largo plazo sobre el desarrollo cognitivo y psicosocial, la talla final y el riesgo de enfermedades metabólicas en el adulto. De esta manera ser PEG constituye un problema mundial importante, y uno incluso más crítico para los países del sur de Asia y algunos países de África. La posibilidad de limitar la mortalidad neonatal e infantil y la detención del crecimiento lineal en estos países puede depender de la atención del problema de restricción del crecimiento fetal. Deben implementarse dietas mejoradas para las mujeres gestantes, así como intervenciones, como la administración de complementos balanceados de pro-



**Figura 2.** Prevalencia de neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG), prematuros y con peso bajo al nacer (PBN), según la región UN-MDG en el año 2010. PAEG, peso adecuado para la edad gestacional. Reimpresión de Lee, *et al.*,<sup>3</sup> con autorización de Elsevier.

teínas y sustratos energéticos y de micronutrientes múltiples durante el embarazo, que se ha comprobado disminuyen la obtención de neonatos PEG, de tal manera que sea posible alcanzar una cobertura amplia en mujeres gestantes que pudieran beneficiarse con ello. Deben evaluarse estrategias nutricionales adicionales, p. ej., en la adolescencia y antes de la concepción, e implementarse de comprobarse su efectividad. El control de las infecciones maternas también pudiera limitar la restricción del crecimiento fetal.

## Referencias

- 1 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
- 2 Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al: Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013;382:417–425.
- 3 Lee ACC, Katz J, Blencowe H, et al: National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Global Health* 2013;1:e26–e36.
- 4 Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, et al: Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol* 2013;42:1340–1355.
- 5 Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al: A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163–168.

Embleton ND, Katz J, Ziegler EE (eds): Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 81, pp 1–7, (DOI: 10.1159/000365790) Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel, © 2015

---

## Prevalencia mundial del nacimiento de neonatos pequeños para la edad gestacional

Robert E. Black

Institute for International Programs, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, EU

---

### Resumen

La restricción del crecimiento fetal se identifica tanto en los neonatos prematuros como en aquéllos a término, y en cualquiera de los casos tiene efectos adversos importantes sobre la supervivencia, la salud, el crecimiento y el desarrollo subsecuentes. La restricción del crecimiento fetal suele valorarse a partir de la comparación del peso del neonato y el peso esperado con base en la edad gestacional, utilizando un valor inferior al percentil 10 del crecimiento fetal de una población de referencia como umbral para hacer referencia al neonato pequeño para la edad gestacional (PEG). Se calcula que en 2010 nacieron 32.4 millones de neonatos PEG en los países con ingresos bajos y medios, lo que corresponde a 27% de todos los nacidos vivos. La prevalencia estimada del nacimiento de neonatos PEG alcanza su máximo en el sur de Asia y en los países de la región del Sahel en África. La India tiene el número más elevado de neonatos PEG, 12.8 millones en 2010, debido a la alta natalidad y la proporción elevada, 46.9%, de nacimientos de neonatos PEG. La prevalencia del nacimiento de neonatos PEG se aproxima al doble de la correspondiente a los neonatos con peso bajo al nacer (utilizando el referente común de < 2 500 g de peso al nacer) en todo el mundo y en las distintas regiones. Así, dados los efectos adversos en los neonatos PEG, incluso en aquéllos con peso de 2 500 g o más, es importante que los programas de salud neonatal e infantil identifiquen y utilicen la información sobre la edad gestacional y también sobre el peso al nacer, para valorar de manera apropiada los riesgos y la atención directa del neonato.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

### Introducción

La relevancia que tiene el crecimiento fetal óptimo sobre la supervivencia, el crecimiento y el desarrollo tras el nacimiento se ha reconocido durante mu-

cho tiempo.<sup>1</sup> Los neonatos que pesan menos de 2 500 g, definición utilizada con más frecuencia para el peso bajo al nacer (PBN), se encuentran en riesgo de tener una mala evolución de salud y desarrollo como consecuencia de su nacimiento prematuro, por tener restricción del crecimiento fetal o ambos. Mientras esta definición de una población en riesgo ha sido útil para los programas nutricionales, subestima la dimensión de la población de neonatos en riesgo, puesto que no incluye a los que tienen restricción del crecimiento fetal, pero pesan 2 500 g o más.<sup>1</sup> La comparación del peso al nacer con el referente de crecimiento fetal para la edad gestacional permite identificar a los neonatos PEG, tanto prematuros como a término. Este capítulo se concentra en el cálculo de la prevalencia mundial del nacimiento de neonatos PEG.

### **Neonatos con peso bajo al nacer**

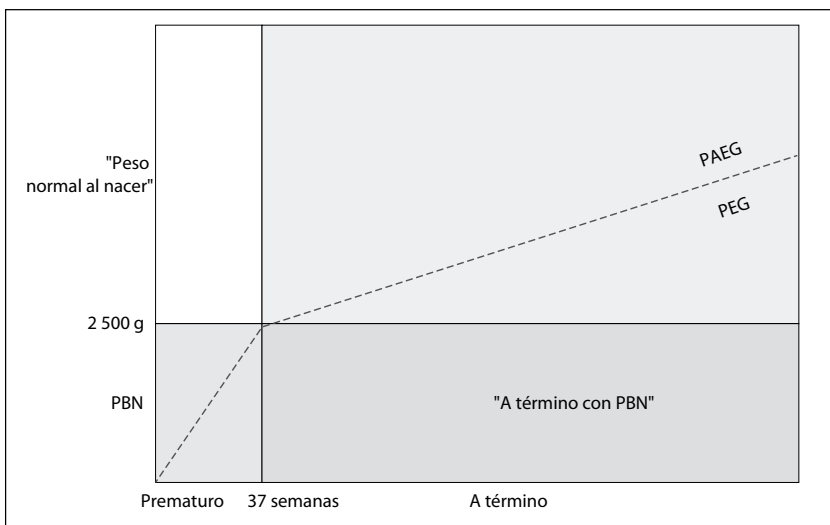
El PBN fue definido por la Organización Mundial de la Salud como un peso < 2 500 g al nacer, en tanto el peso muy bajo al nacer (PMBN) se define como < 1 500 g. Los que nacen con menos de 1 000 g se definen como neonatos con peso extremadamente bajo al nacer (PEBN). Las complicaciones neonatales, como hipotermia, hipoglucemia, asfixia, dificultad respiratoria, desequilibrios de líquidos y electrolitos, hiperbilirrubinemia, infección y problemas neurológicos y sensoriales, son más frecuentes en los neonatos con PBN. Estas complicaciones se recrudecen en el neonato con PMBN y, en particular, en el PEBN. En comparación con los neonatos con un peso al nacer de por lo menos 2 500 g, aquéllos con PBN tienen tasas de supervivencia menores, que muestran una disminución monotonía que coincide con el peso al nacer. Los pesos más bajos al nacer también se relacionan con un aumento del riesgo de retraso del desarrollo y sobrepeso, así como de enfermedades no transmisibles durante la edad adulta. El resultado de las complicaciones recibe gran influencia del nivel de atención disponible para el neonato y el lactante menor. En los ámbitos en los que se cuenta con cuidados intensivos neonatales sofisticados, sobrevive la mayor parte de los neonatos de 1 500 a 500 g, aunque muchos presentan efectos negativos de por vida sobre la salud. En los países de ingresos bajos con opciones de atención mucho más limitadas, la mayor parte de los neonatos con menos de 1 500 g al nacer no sobrevive.

La UNICEF calculó que 15% de los nacimientos en todo el mundo corresponde a neonatos de < 2 500 g, lo que resulta en más de 20 millones de neonatos con PBN cada año (childinfo.org).<sup>2</sup> La relevancia regional de los nacimientos con PBN alcanza su máximo en el sur de Asia, donde el porcentaje supera 25%. La mitad de los neonatos con PBN nace en tan sólo tres países, la India, Pakistán y Nigeria. Tan sólo en la India se verifican casi 7.5 millones de nacimientos de lactantes con peso < 2 500 g cada año, 38% del total mundial. En los países con ingresos altos o medios-altos, 5% o menos de los nacimientos corresponde a neonatos con PBN, en gran medida como consecuencia del nacimiento pretérmino. El porcentaje de nacimientos en estos ámbitos ha disminuido de manera

histórica desde las tasas más altas que se observan ahora en los países con ingresos bajos, pero en algunos otros se ha incrementado en fecha reciente como consecuencia de los partos por cesárea mal programados, que determinan un número mayor de nacimientos pretérmino y el incremento de las gestaciones múltiples que derivan de los tratamientos para la fertilidad.

El PBN sigue siendo utilizado en los programas de salud neonatal puesto que puede cuantificarse con una precisión razonable. A pesar de esto, en las regiones del mundo en las que se identifican las tasas más altas de PBN, la mayor parte de los neonatos no se pesa, debido al nacimiento en casa, las consultas posnatales tardías y la capacidad insuficiente de los trabajadores de la salud. Es necesario incrementar los esfuerzos para asegurar que todos los neonatos se registren, se pesen y reciban una valoración médica, ya que esta información es útil para orientar la atención en el hogar y los servicios de salud. Además, la prevalencia de los nacimientos con PBN fue adoptada como un indicador nutricional de la Asamblea por la Salud Mundial,<sup>3</sup> con un objetivo de reducción de 30% de su prevalencia mundial en 2025, al reconocer la relevancia del PBN en cuanto a la supervivencia, el desarrollo y la salud a lo largo de toda la vida.

El peso al nacer está determinado en gran medida por dos factores, la duración de la gestación y la velocidad de crecimiento fetal. Los neonatos pueden pesar < 2 500 g debido a que nacen en forma prematura, es decir, antes de cumplir las 37 semanas de gestación, ya sea con o sin una restricción del crecimiento fetal. Por otro lado, pudieran nacer a las 37 semanas o después, pero mostrar restricción del crecimiento fetal. Además, los neonatos con peso  $\geq$  2 500 g también pueden presentar restricción del crecimiento fetal. La restricción del crecimiento fetal se valora al comparar el peso del neonato contra una población de referencia que se considera tiene un crecimiento fetal normal. La valoración de la calidad del crecimiento fetal hace necesario el conocimiento de la edad gestacional del neonato, por lo general a partir del registro de la fecha de la última menstruación o, de manera idónea, mediante una exploración ecográfica del feto en una fase temprana del embarazo. Así, la restricción del crecimiento fetal se valora en relación con el alcance del peso esperado para una edad gestacional determinada. Ser pequeño para la edad gestacional suele definirse como un peso al nacer inferior al percentil 10 para la edad gestacional, en comparación con una población de referencia apropiada. Algunos de estos neonatos son pequeños al nacer debido a que ésa es su constitución, pero en muchos casos la restricción del crecimiento fetal deriva de deficiencias nutricionales de la madre, infecciones durante el embarazo, la disfunción placentaria o malformaciones fetales. Las distintas posibilidades para la clasificación de la condición del neonato se muestran en la Figura 1, en la que el peso se grafica en el eje Y y la edad gestacional en el eje X. Los neonatos que tienen el peso esperado ya sea antes del término, a las 37 semanas o después, se califican como con peso adecuado para la edad gestacional: se ubican por arriba de la línea discontinua

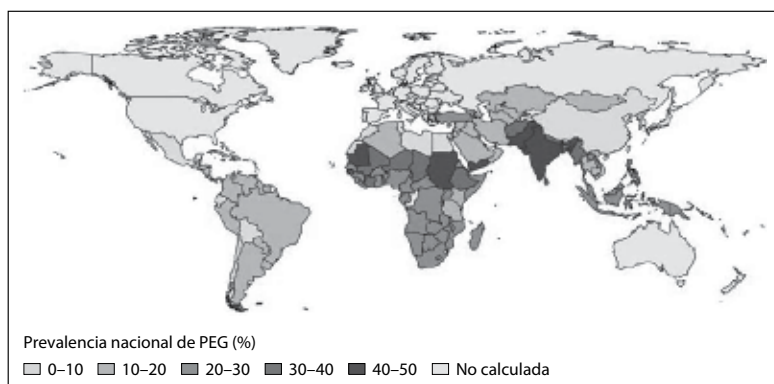


**Figura 1.** Relación entre el peso al nacer y la edad gestacional para la clasificación del neonato con PBN y PEG. PAEG, peso adecuado para la edad gestacional.

de la Figura. Los neonatos con un peso inferior al esperado, ya sean prematuros o a término, se califican como PEG. El PBN hace referencia sólo a pesar < 2500 g en el momento del nacimiento, y puede observarse en algunos neonatos prematuros, algunos PEG y otros que presentan ambas situaciones, en poblaciones que varían con base en la ubicación y otros factores. La clasificación del PBN no incluye a los neonatos con peso de 2500 g o más, pero que son pequeños para su edad gestacional. En la Figura 1 también es posible identificar al grupo de neonatos a término y que pesan por lo menos de 2500 g al nacer. A este grupo se le ha denominado “a término con peso bajo al nacer”, que se ha utilizado en cálculos previos relacionados con la restricción del crecimiento fetal que deriva de la disponibilidad limitada de datos sobre la edad gestacional y aquéllos sobre la prevalencia verdadera de neonatos PEG.

### Neonatos pequeños para la edad gestacional

El *Child Health Epidemiology Reference Group* (CHERG) de la Organización Mundial de la Salud y la UNICEF realizó durante la década pasada un análisis sobre las cifras mundiales y las causas de muerte en los niños, el número de nacimientos pretérmino y de mortinatos, la prevalencia y las consecuencias de los factores de riesgo nutricionales, y la morbilidad materna, neonatal e infantil. En los últimos 2 años, una serie de análisis se ha concentrado en la prevalencia de la restricción del crecimiento fetal y sus complicaciones.<sup>4-7</sup> Estos análisis fueron publicados en documentos de investigación,<sup>5-7</sup> y como parte de una serie de artículos



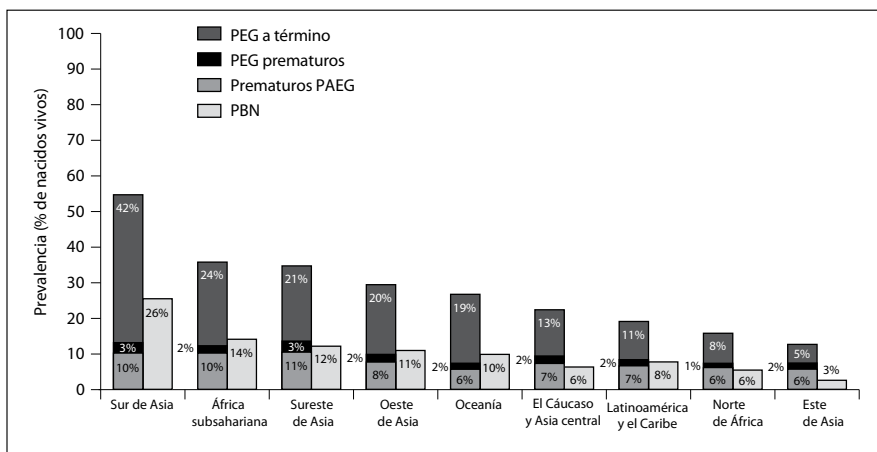
**Figura 2.** Prevalencia calculada de neonatos PEG en 138 países con ingresos bajos y medios. Reimpresión de Lee, *et al.*,<sup>6</sup> con autorización de Elsevier.

sobre nutrición materna e infantil publicada en *The Lancet* a la mitad de 2013.<sup>4,8-10</sup> Los métodos detallados se publicaron en estos documentos. En resumen, el PEG se definió como un peso por debajo del percentil 10 de una población de referencia para una edad gestacional y un sexo específicos.<sup>11</sup> La referencia utilizada para estos análisis incluyó a más de 3 millones de nacimientos multiétnicos representativos en Estados Unidos, durante 1991. Se consideró que el nacimiento era pretérmino cuando ocurría antes de las 37 semanas de gestación.

En análisis previos, la restricción del crecimiento fetal se identificaba en neonatos a término con PBN (< 2500 g), debido a los datos que se encontraban disponibles.<sup>12</sup> Esto no permitía el cálculo de la prevalencia total de la restricción del crecimiento fetal (tal como la indica el concepto de PEG), que incluiría a neonatos tanto prematuros como PEG, o con PEG pero con un peso superior a 2500 g. En análisis nuevos ha sido posible hacer cálculos de la prevalencia de neonatos PEG que se superponen a estas limitaciones, y aportan resultados tanto para neonatos a término como prematuros.<sup>5,6</sup> Estos cálculos indican que en 2010 nacieron 32.4 millones de neonatos PEG, que corresponden a 27% de todos los nacimientos en países de ingresos bajos y medios.<sup>6</sup> Alrededor de 20% de los neonatos prematuros en estos países también eran PEG. La India no sólo cuenta con el número más alto de neonatos PEG en comparación con cualquier otro país, 12.8 millones (intervalo de incertidumbre, 11.5 a 14.3 millones), también una proporción extremadamente alta de todos los neonatos en la India son PEG (46.9%).<sup>6</sup> La Figura 2 muestra la prevalencia nacional calculada de neonatos PEG en países con ingresos bajos y medios en 2010. Las prevalencias más altas se identificaron en el sur de Asia y en los países de la región del Sahel en África.

Como puede observarse en la Figura 3, la prevalencia de neonatos PEG, tanto a término como prematuros, se aproxima al doble de la prevalencia





**Figura 3.** Prevalencia de neonatos PEG, prematuros y con PBN, según la región UN-MDG en el año 2010. PAEG, peso adecuado para la edad gestacional. Reimpresión de Lee, *et al.*,<sup>6</sup> con autorización de Elsevier.

del PBN en todas las regiones del mundo. La condición de PEG se identifica en mayor medida en los neonatos a término y sólo en una proporción baja de neonatos prematuros y PEG.

### Implicaciones para los programas y la investigación

Los neonatos PEG representan un problema mundial importante, que tiene consecuencias para la supervivencia y el desarrollo del niño, e incluso es un problema más crítico en los países del sur de Asia, en particular la India, y algunos de África. El éxito para reducir la mortalidad neonatal e infantil en estos países<sup>13</sup> pudiera depender de la atención del problema de la restricción del crecimiento fetal. Deben implementarse dietas mejoradas para las mujeres embarazadas, así como intervenciones específicas, como la administración dirigida de complementos equilibrados de proteínas y sustratos energéticos, y con micronutrientes múltiples durante el embarazo, que han probado reducir la incidencia de neonatos PEG, de tal manera que sea posible lograr una cobertura amplia en las mujeres gestantes que puedan beneficiarse. Otras medidas nutricionales adicionales, por ejemplo, durante la adolescencia y antes de la concepción, deben valorarse e implementarse de ser efectivas.

Al tiempo que se acumula evidencia en torno a que el crecimiento fetal deficiente genera complicaciones tanto a corto plazo, en cuanto a la supervivencia y el crecimiento lineal (es decir, restricción del crecimiento), como a largo plazo, sobre el desarrollo cognitivo y psicosocial, la talla final y el riesgo de enfermedades metabólicas en el adulto,<sup>4,14</sup> debe prestarse mayor

atención a los programas y a la investigación para prevenirlo. Sin embargo, el reconocimiento de que las estrategias preventivas pudieran mantener durante algún tiempo sólo un éxito parcial y que algunos determinantes del crecimiento fetal deficiente pudieran disminuir hasta una generación después, existe una necesidad paralela de realizar investigación sobre los mecanismos que subyacen a estos efectos fetales adversos, cómo pudieran diferir según el momento en que ocurre el cambio nutricional lesivo y sus características durante el embarazo, y la forma en que los efectos adversos en el neonato PEG pueden mitigarse tras el nacimiento.

## Declaración de conflictos de interés

Robert Black trabaja en los Consejos de la Micronutrient Initiative, en Vitamin Angels y la Child Health and Nutrition Research Initiative, así como en el Nestle Creating Shared Value Advisory Committee.

## Referencias

- 1 Kramer MS: The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 2003;133(suppl 2):1592S–1596S.
- 2 UNICEF global database 2012, from Multiple Indicator Cluster Surveys (MICS), Demographic Health Surveys (DHS), and other national surveys. Monitoring the situation of children and women. New York, UNICEF, 2013. [http://www.childinfo.org/low\\_birthweight\\_status\\_trends.html](http://www.childinfo.org/low_birthweight_status_trends.html) (accessed February 24, 2014).
- 3 World Health Organization: Annex 2. Comprehensive Implementation Plan on Maternal, Infant and Young Child Nutrition. Geneva, World Health Organization, 2012. [http://www.who.int/nutrition/topics/WHA65.6\\_annex2\\_en.pdf](http://www.who.int/nutrition/topics/WHA65.6_annex2_en.pdf) (accessed February 24, 2014).
- 4 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
- 5 Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al: Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013;382:417–425.
- 6 Lee ACC, Katz J, Blencowe H, et al: National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Global Health* 2013;1:e26–e36.
- 7 Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, et al: Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol* 2013;42:1340–1355.
- 8 Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, et al: Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 2013;382:452–477.
- 9 Ruel MT, Alderman H: The Maternal, Child and Nutrition Study Group. Nutrition-sensitive interventions and programmes: how can they help to accelerate progress in improving maternal and child nutrition? *Lancet* 2013;382:536–551.
- 10 Gillespie S, Haddad L, Mannar V, et al: The politics of reducing malnutrition: building commitment and accelerating progress. *Lancet* 2013;382:552–569.
- 11 Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al: A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163–168.
- 12 Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al: Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008;371:243–260.
- 13 Paul VK, Sachdev HS, Mavalankar D, et al: Reproductive health, and child health and nutrition in India: meeting the challenge. *Lancet* 2011;377:332–349.
- 14 Victora CG, Adair L, Fall C, et al: Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371:340–357.

# Fortificación de la leche materna en la India

*Neelam Kler, Anup Thakur, Manoj Modi, Avneet Kaur, Pankaj Garg, Arun Soni y Satish Saluja*

Las innovaciones principales en neonatología durante las últimas décadas, como la ventilación mecánica, el uso de surfactante pulmonar y de esteroides prenatales, han permitido mejorar las tasas de supervivencia de los neonatos muy prematuros. A pesar del incremento de la supervivencia, la falta de crecimiento aún es un problema importante en estos neonatos. La leche materna (LM) sola no puede cubrir los requerimientos nutricionales de los neonatos con peso muy bajo al nacer (PMBN).<sup>1</sup> La alimentación exclusiva con LM sin fortificación se ha relacionado con un crecimiento insuficiente y deficiencias nutricionales durante el periodo de hospitalización y después del mismo. La fortificación de la LM para los bebés nacidos antes del término mejora la ganancia ponderal, el crecimiento lineal y la circunferencia cefálica,<sup>2</sup> y en la actualidad se ha convertido en el estándar de atención en países desarrollados. La recomendación actual en la India no se encuentra en favor de la fortificación de la LM por rutina, y reserva esta alternativa para los neonatos pretérmino < 32 semanas de gestación o < 1 500 g de peso al nacer, en quienes el peso no se incrementa a pesar de recibir volúmenes suficientes de LM.<sup>3</sup>

En la India existen datos limitados que hagan referencia a la cuestión de la seguridad y los beneficios a corto plazo de la fortificación de la LM. Las inquietudes en torno al riesgo de contaminación y sepsis, la osmolalidad adicional, la intolerancia a la alimentación, la enterocolitis necrosante (ECN) y el contenido nutricional inadecuado de los fortificadores existentes en la actualidad en la India hacen que los clínicos sigan siendo escépticos sobre su utilización de rutina. La alimentación con LM en neonatos con PMBN tiene la ventaja de limitar las infecciones, en comparación con la fórmula para prematuros. La LM tiene propiedades antiinfecciosas, debido a su contenido elevado de IgA, lisozima, lactoferrina e interleucinas. Se informa que la fortificación se relaciona con una modificación de la calidad de la LM, como la disminución de las concentraciones de lisozima e IgA. En las unidades neonatales con gran demanda, la contaminación bacteriana y el riesgo concomitante de sepsis siguen siendo una posibilidad teórica de la fortificación. En estudios clínicos, entre los cuales se encuentra uno realizado en la India, el riesgo de sepsis no fue superior en neonatos que recibieron LM fortifica-

**Cuadro 1.** Composición de los FLM disponibles en la India

Componentes	LM, por 100 mL	Lactodex HMF (2 sobres)	HIJAM HMF (4 sobres)
Energía	67	15	14
Proteínas, g	1.1	0.4	1
Grasas, g	3.5	0.2	1
Vitamina A, UI	48	240	620
Vitamina D, UI/día	8	76	400
Calcio, mg	25.3	100	100
Fósforo, mg	14.5	50	50
Hierro, mg	0.09	–	1.44

**Cuadro 2.** Recomendaciones 2010 de ESPGHAN y valor nutricional de la leche materna extraída (LME) fortificada con el producto para leche materna disponible en la India

Componentes	LM a 180 mL/kg	LME + Lactodex a 180 mL/kg/día	LME + HIJAM a 180 mL/kg/día	ESPGHAN kg/día
Energía	120.6	147.6	145.8	110 a 135
Proteínas, g	1.98	2.7	3.78	3.5 a 4.5
Grasas, g	6.3	6.5	8.1	4.8 a 6.6
Vitamina A, UI	86.4	518	1 202	1 320 a 3 300
Vitamina D, UI/día	14.4	151	734	800 a 1 000
Calcio, mg	45.5	225	225	120 a 140
Fósforo, mg	26.1	115	116	60 a 90
Hierro, mg	0.16	0.09	2.7	2 a 3

da (LMF). La osmolaridad superior de la LMF pudiera determinar un incremento del riesgo de intolerancia a la alimentación y ECN; sin embargo, los estudios, que incluyen algunos conducidos en la India, no muestran este tipo de resultados.

La suficiencia nutricional del fortificador para la LM (FLM) disponible en la actualidad en la India es otro tema que tiene que analizarse. En un estudio de observación prospectivo, la fortificación de rutina de la LM con el fortificador que se utiliza en la actualidad reveló un retraso significativo del crecimiento en neonatos con PMBN durante la lactancia.<sup>4</sup> Hasta este momento, el único FLM disponible en la India es Lactodex HMF (Cuadro 1). Al fortificar la LM utilizando este producto (si se asume una ingesta de 180 mL/kg/día), no se cubre el consumo recomendado de proteínas, vitamina A, vitamina D y hierro (Cuadro 2). En fecha reciente se introdujo en el mercado de la India otro FLM

denominado HIJAM (Endocura Pharma Pvt. Ltd.; Cuadro 1). La composición de nutrimentos de la LMF con un consumo de 180 mL/kg/día se aproxima a los requerimientos recomendados por ESPGHAN (Cuadro 2).<sup>5</sup> Sin embargo, no existen publicaciones en cuanto a su uso, y la experiencia es limitada.

La fortificación de la leche materna extraída utilizando FLM incrementa el contenido de nutrimentos en la leche sin comprometer sus efectos nutricionales benéficos independientes de la nutrición. En la actualidad, los lineamientos de la OMS y de la India en torno a la alimentación de neonatos prematuros no recomiendan la fortificación de rutina; no obstante, la LMF mejora la ganancia ponderal a corto plazo, así como el crecimiento lineal y cefálico sin algún efecto adverso. Existen pocos datos obtenidos en la India de los beneficios a largo plazo de la fortificación sobre el crecimiento y el desarrollo. Se requiere más investigación para identificar a los candidatos y los fortificadores idóneos para lograr una evolución óptima a corto y largo plazos.

## Referencias

- 1 Ziegler EE, Thureen P, Carlson SJ, et al: Aggressive nutrition of the very low birth weight infant. *Clin Perinatol* 2002;29:225–234.
- 2 Kuschel CA, Harding JE: Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Library* 2004;1: CD000343.
- 3 Kumar P, Jain N, Thakre R, et al (eds): Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. New Delhi, National Neonatology Forum of India, 2010.
- 4 Modi M, Saluja S, Kler N, et al: Growth and neurodevelopmental outcome of VLBW infants at 1 year corrected age. *Indian Pediatr* 2013;50:573–577.
- 5 Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al: Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:1–9.

Embleton ND, Katz J, Ziegler EE (eds): Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 81, pp 145–151, (DOI: 10.1159/000365904) Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel, © 2015

---

## Fortificación de la leche materna en la India

Neelam Kler · Anup Thakur · Manoj Modi · Avneet Kaur · Pankaj Garg · Arun Soni · Satish Saluja  
Sir Ganga Ram Hospital, Old Rajinder Nagar, Nueva Delhi, India

---

### Resumen

La fortificación de la leche materna (LM) para los neonatos nacidos antes del término se ha convertido en la actualidad en el estándar de atención en los países desarrollados. El uso del fortificador para la leche materna (FLM) en neonatos con muy bajo peso al nacer (PMBN) no constituye una práctica de rutina en la India. Existen inquietudes sobre la osmolalidad adicional, la intolerancia a la alimentación, la enterocolitis necrosante (ECN), el riesgo de contaminación y los costos agregados que derivan del uso del FLM. Existen datos limitados provenientes de la India que abordan la cuestión de la seguridad y los beneficios a corto plazo de la fortificación de la leche materna. Este capítulo resalta la problemática relacionada con la fortificación de la leche materna en la India.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

### Introducción

El nacimiento pretérmino tiene una incidencia aproximada de 13% en los nacidos vivos en la India.<sup>1</sup> Las innovaciones importantes en neonatología realizadas en las últimas décadas, como la ventilación mecánica, el uso de surfactante y de esteroides prenatales, han mejorado de manera sustancial las tasas de supervivencia de los neonatos muy prematuros. A pesar de la mejoría de la supervivencia, la falta de crecimiento sigue siendo un problema importante en estos neonatos.<sup>2-5</sup>

La optimización de la nutrición es una cuestión en debate en los neonatos inmaduros. El uso de leche materna (LM) tiene numerosos efectos benéficos, como el mejoramiento de las defensas del hospedero, la digestión de los nutrientes y una mejor evolución en cuanto al neurodesarrollo.<sup>6</sup> A pesar de estas ventajas, la LM no puede cubrir por sí sola los requerimientos nutricionales de los neonatos con PMBN.<sup>7,8</sup> La alimentación exclusiva con LM sin fortificación se ha asociado con un crecimiento deficiente y con déficit nutricional durante el periodo de hospitalización y después del mismo. Una revisión sistemática de 10 estudios clínicos controlados y aleatorizados en neonatos con peso al nacer inferior a 1850 g demostró que la fortificación de la LM con multicomponentes se asoció con una mejoría a corto plazo discreta, pero estadísticamente significativa, de la ganancia ponderal, el crecimiento lineal y el perímetro cefálico, en comparación con el grupo que no recibió fortificación.<sup>9</sup> En la actualidad, la fortificación de la LM se ha convertido en una práctica frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, el tema de la fortificación de la LM en los países en desarrollo, como la India, es mucho más complejo de lo que se esperaría.

Los lineamientos de la Organización Mundial de la Salud y el Foro de Neonatología Nacional (FNN) de la India para la alimentación de los neonatos prematuros no respaldan el uso de rutina de la fortificación de la LM con multicomponentes.<sup>10,11</sup> La recomendación vigente en la India reserva esta alternativa para los neonatos prematuros < 32 semanas de gestación o < 1500 g de peso al nacer, que no pueden incrementar su peso a pesar de la alimentación con un volumen adecuado de LM.<sup>11</sup>

## **Problemas en la India**

### *Riesgo de contaminación y sepsis*

La alimentación con LM en los lactantes con PMBN conlleva ventajas en cuanto a la disminución de las infecciones, en comparación con la fórmula para prematuros. La LM cuenta con propiedades antiinfecciosas, como consecuencia de su contenido elevado de IgA, lisozima, lactoferrina e interleucinas. Se ha informado que la fortificación se relaciona con una alteración de la calidad de la LM, como una disminución de las concentraciones de lisozima e IgA.<sup>12</sup> En las unidades neonatales con gran demanda, la contaminación bacteriana y el riesgo concomitante de sepsis siguen siendo una posibilidad teórica asociada con la fortificación. A pesar de esto, un estudio reciente demostró que la fortificación de la LM fresca no afecta el crecimiento bacteriano durante 6 horas a temperatura ambiente.<sup>13</sup> De igual manera, otro estudio evaluó el conteo total de colonias bacterianas en la LM fortificada refrigerada, y encontró que disminuía entre las 0 y 72 horas.<sup>14</sup> En estudios clínicos, incluido uno realizado en la India, el riesgo de sepsis no fue mayor en neonatos que recibieron LM fortificada.<sup>15,16</sup>

## *Osmolalidad, intolerancia a la alimentación y enterocolitis necrosante*

Otro temor relacionado con la práctica clínica en la India es que la fortificación puede inducir un incremento de la osmolalidad en la LM. Agarwal y colaboradores,<sup>17</sup> demostraron que la adición de un fortificador (Lactodex HMF; Raptakos, Brett and Co. Ltd.; 4 g/100 mL de leche) en la leche materna extraída incrementó la osmolalidad hasta 392 mOsm/kg, en comparación con los 302 mOsm/kg de la LM (por 100 mL). En un estudio de observación, se cuantificó la osmolalidad en muestras aleatorias de LM fortificada utilizando el mismo compuesto, con el principio de la osmometría de depresión del punto de congelamiento, y se encontró que la osmolalidad de la LM fortificada era de 360.7 mOsm/kg (datos sin publicar).

La osmolalidad mayor de la LM fortificada pudiera determinar un incremento del riesgo de intolerancia a la alimentación y enterocolitis necrosante (ECN).<sup>18</sup> De hecho, muchos estudios clínicos que investigaron la fortificación de la LM retiraron a los lactantes con intolerancia a la alimentación y no informaron los resultados. En la última década se publicaron dos estudios clínicos aleatorizados realizados en la India sobre la fortificación de la LM. En uno de los estudios, no existió diferencia estadística entre los episodios de regurgitación por día, ni del porcentaje de residuo gástrico del volumen de alimentación total por día entre un grupo que recibía leche fortificada y otro sin fortificación.<sup>19</sup> En otro estudio, la incidencia de intolerancia a la alimentación fue mayor en el grupo sin fortificación. Los autores atribuyeron esto al uso de complementos de vitaminas y minerales orales en este grupo.<sup>16</sup> La revisión Cochrane de los estudios disponibles en que se compara a los neonatos alimentados con LM no fortificada y fortificada no reveló un incremento del riesgo de ECN en neonatos alimentados con LM fortificada (riesgo relativo [RR], 1.33; intervalo de confianza [IC] de 95%, 0.7 a 2.5).<sup>9</sup>

## *Suficiencia nutricional*

A pesar de la existencia de varios beneficios independientes de los nutricionales, los lactantes que reciben alimentación con LM fortificada muestran un crecimiento más lento que aquéllos que reciben fórmula.<sup>20-22</sup> Esto genera inquietud sobre la suficiencia nutricional del fortificador de la LM (FLM) utilizado en la actualidad. La información empírica revela que es posible alcanzar una ganancia ponderal comparable a aquella *in utero* con un consumo proteico aproximado de 3 g/kg/día, que muestra un incremento lineal hasta 4.5 g/kg/día.<sup>23-26</sup>

El Comité ESPGHAN recomienda un consumo de proteínas de 4.0 a 4.5 g/kg/día para los neonatos hasta de 1 000 g, y de 3.5 a 4.0 g para neonatos de 1 000 a 1 800 g.<sup>27</sup> Mukhopadhyay y colaboradores,<sup>16</sup> observaron que la fortificación permitió un mejor crecimiento hasta el egreso o hasta alcanzar 2 kg de peso en neonatos prematuros con PMBN, en comparación con el grupo que no recibía



fortificación. En la India, el único FLM disponible tiene un contenido de proteínas de 0.4 g por 100 mL. Si se asume un contenido promedio de proteínas en la LM de 1.2 g por 100 mL, la administración del FLM incluso en dosis de 200 mL/kg/día aportará un consumo de proteínas enteral de 3.2 g/kg/día, que es insuficiente según los lineamientos recientes de ESPGHAN. En un estudio de observación prospectivo realizado en la India, la fortificación de rutina de la LM con el producto disponible en la actualidad reveló un retraso significativo del crecimiento en los neonatos con PMBN durante la lactancia.<sup>4,5</sup> Miller y colaboradores,<sup>28</sup> en un estudio clínico aleatorizado en neonatos prematuros con menos de 31 semanas de gestación encontró que la fortificación de la LM con un producto con un contenido más alto de proteínas (1.4 g/100 mL vs. 1 g/100 mL) permite una ganancia ponderal mayor y una reducción significativa de la proporción de neonatos con longitud inferior al percentil 10 a las 40 semanas o en el momento del egreso. La fortificación de la LM con un compuesto con un contenido elevado de proteínas no se ha comparado de manera sistemática con otro con contenido bajo de proteínas en la India. Se está llevando a cabo un estudio clínico controlado y aleatorizado para estudiar el impacto de la complementación con un FLM con un contenido bajo de proteínas (0.4 g/100 mL) vs. uno con contenido alto de proteínas (0.8 g/100 mL) sobre el crecimiento y los resultados del neurodesarrollo.

Además del efecto que tiene el FLM sobre el crecimiento, también se han estudiado los parámetros bioquímicos. Dos estudios clínicos de la India en los que se evaluó el uso de FLM y su impacto sobre los parámetros bioquímicos encontró que las concentraciones séricas promedio de proteínas, calcio, fosfato, sodio y potasio eran mayores en el grupo con fortificación, en comparación con el grupo que no la recibía.<sup>16,19</sup>

### *Beneficios a largo plazo*

No hay suficiente información para evaluar los resultados a largo plazo que tiene la fortificación de la LM sobre el neurodesarrollo y el crecimiento. Dos estudios clínicos que investigaron los efectos a largo plazo sobre el crecimiento no revelaron alguna diferencia en peso, longitud o circunferencia cefálica a los 12 y 18 meses de edad corregida.<sup>29,30</sup> Un estudio clínico evaluó el desarrollo a los 18 meses y no encontró alguna diferencia significativa en estos resultados.<sup>29</sup> No existe información en cuanto a los efectos a largo plazo del FLM en la población de la India.

### **Situación actual en la India**

En 2013 se realizó un censo en línea sobre el uso de FLM en la India. En el censo participaron 104 unidades de cuidados neonatales de tercer nivel. En general, 88% de los neonatólogos utilizaba el FLM en la UCIN, y 11% de ellos lo

administró como rutina en neonatos con peso al nacer inferior a 1 800 g, 32% en todos los neonatos con PMBN y 43% lo utilizó de acuerdo con los lineamientos vigentes del FNN.<sup>11</sup> Entre quienes no lo utilizaban, 66% mencionaron el temor a la contaminación y la sepsis como razón para no utilizar el FLM. Otras razones citadas eran la posible osmolalidad alta, el temor a la intolerancia a la alimentación, la ECN y el costo adicional (datos sin publicar).

Hasta hace poco, el único FLM disponible la India era Lactodex HMF (Cuadro 1). La fortificación de la LM utilizando Lactodex HMF (de asumir un consumo alimentario de 180 mL/kg/día), no permite cubrir los consumos recomendados de proteínas, vitamina A, vitamina D y hierro. En fecha reciente, se introdujo al mercado de la India otro FLM denominado HIJAM (Endocura Pharma Pvt. Lmt.; Cuadro 1). La composición nutrimental que alcanza la LM fortificada con un consumo de 180 mL/kg/día se aproxima al requerimiento indicado por ESPGHAN (Cuadro 2). Ya se utiliza en algunas regiones de la India —Goa y Nueva Delhi (comunicación personal). Sin embargo, no existen estudios publicados sobre su uso y la experiencia es limitada. Necesitan evaluarse los efectos a corto y largo plazo de este fortificador nuevo.

**Cuadro 1.** Composición de la LM y los fortificadores para LM disponibles en la India

Componentes	LM por 100 mL	Lactodex HMF (2 sobres) <sup>a</sup>	HIJAM HMF (4 sobres) <sup>b</sup>
Energía	67	15	14
Proteínas, g	1.1	0.4	1
Grasas, g	3.5	0.2	1
Vitamina A, UI	48	240	620
Vitamina D, UI/día	8	76	400
Calcio, mg	25.3	100	100
Fósforo, mg	14.5	50	50
Hierro, mg	0.09	–	1.44

<sup>a</sup>Dos sobres deben disolverse en 100 mL de leche materna extraída.

<sup>b</sup>Cuatro sobres deben disolverse en 100 mL de leche materna extraída.

**Cuadro 2.** Recomendaciones 2010 de ESPGHAN y valor nutricional de la LME fortificada con el fortificador de LM disponible en la India

Componentes	LM a 180 mL/kg	LME + Lactodex a 180 mL/kg/día	LME + HIJAM a 180 mL/kg/día	ESPGHAN kg/día
Energía	120.6	147.6	145.8	110 a 135
Proteínas, g	1.98	2.7	3.78	3.5 a 4.5
Grasas, g	6.3	6.5	8.1	4.8 a 6.6
Vitamina A, UI	86.4	518	1 202	1 320 a 3 300
Vitamina D, UI/día	14.4	151	734	800 a 1 000
Calcio, mg	45.5	225	225	120 a 140
Fósforo, mg	26.1	115	116	60 a 90
Hierro, mg	0.16	0.09	2.7	2 a 3

LME = leche materna extraída

## Conclusiones

La fortificación de la leche materna extraída con FLM incrementa el contenido nutrimental de la leche sin comprometer sus efectos benéficos no nutricionales. En la actualidad, los lineamientos de la OMS y de la India para la alimentación de los neonatos prematuros no recomiendan el uso de la fortificación como rutina; sin embargo, la fortificación de la LM mejora la ganancia ponderal a corto plazo, el crecimiento lineal y del perímetro cefálico sin generar algún efecto adverso. Existe escasez de información con respecto a los beneficios a largo plazo de la fortificación sobre el crecimiento y el desarrollo en la India. Se requiere más investigación para identificar al candidato y al fortificador idóneos para alcanzar una evolución óptima a corto y largo plazos.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés financieros o de otro tipo en relación con el contenido de este capítulo.

## Referencias

- 1 Kler N, Bhatt L, Bhatt VB, et al: Delivered Too Soon: Action Report on Preterm Birth in India, ed 1. Mumbai, Indian Foundation of Premature Babies, 2013.
- 2 Franz AR, Pohlandt F, Bode H, et al: Intrauterine, early neonatal and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009; 123:e101–e109.
- 3 Koletzko B, Goulet O, Hunt J, et al: Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41(suppl 2):S1–S87.
- 4 Saluja S, Modi M, Kaur A, et al: Growth of very low birth-weight Indian infants during hospital stay. *Indian Pediatr* 2010;47:851–856.
- 5 Modi M, Saluja S, Kler N, et al: Growth and neurodevelopmental outcome of VLBW infants at 1 year corrected age. *Indian Pediatr* 2013;50:573–577.
- 6 Gartner LM, Morton J, Lawrence RA, et al: American Academy of Pediatrics, Section on Breastfeeding. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2005;115:496–506.
- 7 Ziegler EE, Thureen P, Carlson SJ, et al: Aggressive nutrition of the very low birth weight infant. *Clin Perinatol* 2002;29:225–234.
- 8 Rigo J, Senterre J: Nutritional needs of premature infants: current issues. *J Pediatr* 2006;149:S80–S88.
- 9 Kuschel CA, Harding JE: Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000343.
- 10 WHO: Guidelines on Optimal Feeding of Low Birth-Weight Infants in Low-and Middle-Income Countries. Geneva, WHO, 2011. [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/9789241548366.pdf/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/9789241548366.pdf/) (accessed on February 12, 2014).
- 11 Kumar P, Jain N, Thakre R, et al. (eds): Evidence Based Clinical Practice Guidelines. New Delhi, National Neonatology Forum of India, 2010.

- 12 Quan R, Yang C, Rubenstein S, et al: The effect of nutritional additives on antiinfective factors in human milk. *Clin Pediatr* 1994;33:325–328.
- 13 Telang S, Berseth CL, Ferguson PW, et al: Fortifying fresh human milk with commercial powdered human milk fortifiers does not affect bacterial growth during 6 h at room temperature. *J Am Diet Assoc* 2005;105:1567–1572.
- 14 Santiago MS, Codipilly CN, Potak DC, et al: Effect of human milk fortifiers on bacterial growth in human milk. *J Perinatol* 2005;25:647–649.
- 15 Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, et al: Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2006;115: 269–276.
- 16 Mukhopadhyay K, Narang A, Mahajan R: Effect of human milk fortification in appropriate for gestation and small for gestation preterm babies: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr* 2007;44:286–290.
- 17 Agarwal R, Singal A, Aggarwal R, et al: Effect of fortification with human milk fortifier (HMF) and other fortifying agents on the osmolality of preterm breast milk. *Indian Pediatr* 2004;41:63–67.
- 18 Book LS, Herbst JJ, Atherton SO, et al: Necrotizing enterocolitis in low birth infants fed an elemental formula. *J Pediatr* 1975;87:602–605.
- 19 Gathwala G, Kumar C, Shaw P, et al: Effect of fortification of breast milk on the growth of preterm neonates. *East J Med* 2012;17:30.
- 20 Schanler RJ, Shulman RJ, Lau C, et al: Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Paediatrics* 1999;103:1150–1157.
- 21 Pieltain C, De Curtis M, Gerard P, et al: Weight gain composition in preterm infants with dual energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Res* 2001;49:120–124.
- 22 O'Connor DL, Jacobs J, Hall R, et al: Growing and development of premature infants fed predominantly human milk, predominantly premature infant formula, or a combination of human, milk and premature formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:437–446.
- 23 Tsang R, Uauy R, Koletzko B, et al. (eds): *Nutrition of the Preterm Infant. Scientific Basis and Practical Guidelines*. Cincinnati, Digital Educational Publishing, 2005.
- 24 Zello GA, Menendez CE, Rafii M, et al: Minimum protein intake for the preterm neonate determined by protein and amino acid kinetics. *Pediatr Res* 2003;53:338–344.
- 25 Kashyap S, Towers HM, Sahni R, et al: Effects of quality of energy on substrate oxidation in enterally fed, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2001;74:374–380.
- 26 Ziegler EE: Nutrient requirements of premature infants; in Cooke RJ, Vandenplas Y, Wahn U (eds): *Nutrition Support for Infants and Children at Risk*. Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program. Vevey, Nestec/Basel, Karger, 2007, vol 59, pp 161–176.
- 27 Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al: Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:1–9.
- 28 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 week gestation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:648–655.
- 29 Maggio L: Human milk fortifiers in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* DOI:10.1016/j.earlhumdev.2009.08.018.
- 30 Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, et al: Randomized outcome trial of human milk fortification and development outcome in preterm infants. *Am J Clin Nutr* 1996;64:142–151.

# Fortificación de la leche materna

Karen Simmer

El retraso del crecimiento extrauterino es un problema en neonatos muy prematuros y se relaciona con crecimiento deficiente a largo plazo y disfunción cognitiva. Se ha demostrado una relación dependiente de la dosis entre el crecimiento posnatal temprano y la evolución en el neurodesarrollo.<sup>1</sup>

El objetivo en la actualidad es impedir una caída percentil en los neonatos pretérmino, y la caída bajo el percentil 10 a las 36 semanas de edad gestacional corregida o en el momento del egreso. La leche materna es el alimento de elección, y se fortifica para alcanzar la ingesta dietética recomendada (IDR) para los neonatos prematuros, y las tasas de crecimiento similares a las que se presentan *in utero*.

Los fortificadores se presentan en polvo o líquido, y derivan de la proteína bovina entera o hidrolizada. La fortificación suele estandarizarse con base en una composición asumida de la leche materna. Se ha sugerido la fortificación individualizada con base en la composición cuantificada de la leche materna y las IDR objetivo, aunque aún no se demuestra que esto aporte algún beneficio clínico.<sup>2</sup> Otros han hecho estudios clínicos sobre el ajuste escalonado de la complementación, con base en la velocidad de crecimiento y el nitrógeno de urea en sangre.<sup>3</sup>

Un fortificador producido a partir de la leche materna pudiera traer beneficios y los resultados de estudios clínicos iniciales necesitan confirmarse antes de adoptarlo de manera más general.<sup>4</sup>

En un nivel más fundamental, se necesita determinar la velocidad de crecimiento óptima y la composición corporal en los neonatos prematuros. Pudiera no ser posible, o deseable, que el crecimiento de los neonatos inmaduros siguiera las tablas de crecimiento fetal. Existen algunos datos obtenidos en niños nacidos antes del término, que sugieren que una nutrición subóptima relativa en una fase temprana de la vida pudiera generar efectos benéficos sobre la resistencia a la insulina.<sup>5</sup> Por otro lado, la evolución en salud pudiera ser peor si al retraso del crecimiento le sigue un periodo de crecimiento de recuperación rápido. Esto se demostró en estudios en animales, cuando tras una deficiencia de proteínas se aportó una dieta “de cafetería”, con lo que la longevidad se redujo en forma significativo.<sup>6</sup>

Existe una brecha en el conocimiento sobre la mejor manera de fortificar la leche materna para los neonatos prematuros con el objetivo de

lograr resultados óptimos de crecimiento, desarrollo y salud. Se requieren con urgencia estudios clínicos controlados y aleatorizados bien diseñados y con información suficiente en torno a esta población prematura vulnerable.

## Referencias

- 1 Enrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al: Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253–1261.
- 2 De Halleux V, Rigo J: Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2013;98(suppl):529S–535S.
- 3 Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE: Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;26:614–621.
- 4 Sullivan S, Schanler R, Kim JH, et al: An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of NEC than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156:562–567.e1.
- 5 Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A: Low nutrient intakes and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089–1097.
- 6 Ozanne SE, Hales CN: Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004; 427:411–412.

Embleton ND, Katz J, Ziegler EE (eds): Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 81, pp 111–121, (DOI: 10.1159/000365808) Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG., Basel, © 2015

## Fortificación de la leche materna

Karen Simmer

Centre for Neonatal Research and Education, The University of Western Australia, y UCIN de los King Edward and Princess Margaret Hospitals, Perth, WA, Australia

### Resumen

La leche materna es el alimento de elección para los neonatos prematuros. Sin embargo, no aporta nutrimentos suficientes, en particular proteínas, para que los neonatos prematuros alcancen tasas de crecimiento similares a las que se presentan *in utero* (15 a 20 g/kg/día). En el mercado se encuentran disponibles fortificadores para la leche materna, producidos a partir de leche de vaca, que se utilizan como rutina en pacientes nacidos antes de las 32 semanas de gestación, antes de ser dados de alta. En fecha reciente se revisaron las ingestas dietéticas recomendadas (IDR). Para los neonatos prematuros se recomiendan hasta 4.2 g de proteínas y 135 kcal/kg/día. Se requieren complementos adicionales a los fortificadores comerciales existentes para cubrir estas IDR y reducir la incidencia de falla del crecimiento extrauterino. En algunos países desarrollados se cuenta con un fortificador lácteo producido a partir de leche materna de donadora, y pudiera conferir algunos beneficios clínicos, entre otros una menor incidencia de enterocolitis necrosante. La fortificación puede agregarse utilizando un protocolo estandarizado, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. La composición de la leche materna puede analizarse e individualizarse la fortificación, para dar cabida a la gran variación existente entre una madre y otra. De manera alternativa, la fortificación puede incrementarse de manera escalonada, con base en una composición asumida, al tiempo que se vigilan las concentraciones de urea en sangre como medida de seguridad. El objetivo actual es impedir que los neonatos prematuros tengan una caída en el percentil y se ubiquen por debajo del percentil 10 a las 36 semanas de edad gestacional corregida o en el momento del egreso. Se requiere más información sobre la mejor alternativa para fortificar la leche materna para que los neonatos prematuros logren resultados óptimos de crecimiento, desarrollo y salud a largo plazo. Existe una necesidad urgente de contar con estudios clínicos aleatorizados bien diseñados y con información suficiente en torno a esta población prematura vulnerable.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

### El problema

La mayor parte de los neonatos pretérmino sobrevive (> 95% a partir de las 28 semanas de gestación [SDG] y > 80% a partir de las 24 SDG; Departamento de Salud, Australia Occidental). Sin embargo, su evolución a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) se complica por el desarrollo de intolerancia a la alimentación, enterocolitis necrosante (ECN), infección, displasia broncopulmonar y crecimiento deficiente. De manera subsecuente, en

cerca de 10% se presenta discapacidad neurológica, y la incidencia se incrementa a la par de la disminución de la edad gestacional (EG), para alcanzar 25% en neonatos nacidos antes de las 27 SDG. Además, los neonatos inmaduros tienen una incidencia más alta de problemas conductuales, dificultades académicas y ingresos hospitalarios que los nacidos a término. Los neonatos prematuros también pueden presentar una evolución metabólica adversa al llegar a la edad adulta, lo que incluye el desarrollo de anomalías de la sensibilidad a la insulina, el metabolismo lipídico y la presión arterial.<sup>1,2</sup>

El retraso de crecimiento extrauterino (RCEU), que se define como un peso inferior al percentil 10 en el momento del egreso, sigue siendo un problema grave. Clark y colaboradores,<sup>3</sup> informaron una incidencia de 28%, determinada en 24371 nacidos entre las 23 y 34 SDG, en 124 UCIN de Estados Unidos, con una incidencia creciente al disminuir la edad gestacional. Dusick y colaboradores,<sup>4</sup> informaron una incidencia de RCEU de 99% en 4 438 neonatos con peso muy bajo al nacer (PMBN, 501 a 1 500 g; la incidencia del peso al nacer inferior al percentil 10 o de obtención de neonatos pequeños para la edad gestacional [PEG] fue de 22%). En Australia occidental, la incidencia de RCEU en el momento del egreso de los lactantes nacidos antes de las 28 SDG es de 50% (18% PEG; Neonatal Database, Women's and Newborns' Health Service).

El RCEU se relaciona con un crecimiento escaso y disfunción cognitiva a largo plazo.<sup>4,5</sup> Ehrenkranz y colaboradores,<sup>6</sup> informaron una relación dependiente de la dosis entre el crecimiento posnatal temprano y el neurodesarrollo. Se dio seguimiento a neonatos con peso al nacer de 501 a 1 000 g ( $n = 495$ ) durante 18 a 22 meses, y se les clasificó en cuartiles de ganancia ponderal para la velocidad de crecimiento intrahospitalario, siendo la inferior de 12 g/kg/día y la mayor de 21 g/kg/día. El análisis bivariado reveló que a medida que se incrementó la velocidad de ganancia ponderal, disminuyeron la incidencia de parálisis cerebral, la exploración neurológica anómala y el compromiso del neurodesarrollo. Los pacientes en el cuartil inferior desarrollaron con más frecuencia ECN, displasia broncopulmonar y sepsis de inicio tardío, y recibían más esteroides posnatales. Una regresión logística en la que se incluyeron variables relacionadas con la morbilidad neonatal sugirió que la velocidad de crecimiento durante la hospitalización del neonato con peso extremadamente bajo al nacer fue un factor relevante para la evolución del neurodesarrollo entre los 18 y 22 meses de edad corregida.

## **La solución**

La forma en que se alimenta a estos pacientes vulnerables tiene un efecto directo sobre su crecimiento, salud y desarrollo. La leche materna es sin duda la mejor fuente nutricional, y sus beneficios inmunitarios son en particular importantes para el neonato prematuro.

Los requerimientos nutrimentales de los neonatos prematuros se han cuantificado por métodos factoriales y empíricos, y fueron revisados en



forma apropiada junto con la ingesta recomendada por Ziegler.<sup>7</sup> Al tiempo que disminuye la EG, la ingesta recomendada de nutrimentos para alcanzar tasas de acumulación fetal se incrementa hasta 4 g/kg/d para las proteínas, y no puede cubrirse con la leche materna sola. Las concentraciones de proteínas y sustratos energéticos en la leche materna varían en gran medida de una madre a otra y a lo largo del tiempo. McLeod y colaboradores,<sup>8</sup> analizaron 336 muestras de 36 madres de neonatos prematuros mediante técnicas de laboratorio, e informaron una mediana (intervalo) de proteínas de 16.1 g/L (13.4 a 27.6 g/L) y de energía de 730 kJ/L (630 a 895 kJ/L).

En el mercado se encuentran disponibles fortificadores que permiten incrementar la provisión nutricional en neonatos prematuros, con el objetivo de alcanzar la ingesta recomendada y velocidades de crecimiento similares a las del feto. En la práctica, a pesar de los esfuerzos realizados, las IDR no se alcanzan con frecuencia.<sup>8,9</sup> Una auditoría detallada realizada en Suecia en neonatos con EG baja extrema reveló una caída en el percentil de crecimiento pese a la alimentación temprana con leche materna con grados altos de fortificación.<sup>10</sup>

Para alcanzar las metas de crecimiento, se ha sugerido que se requiere una mayor cantidad de proteína que la que contienen en la actualidad los fortificadores comerciales.<sup>7</sup> Miller y colaboradores,<sup>11</sup> realizaron un estudio clínico aleatorizado (ECA) en el que se comparó un fortificador comercial (1 g/100 mL adicionales) con un fortificador isocalórico con alto contenido en proteínas (1.4 g/100 mL adicionales) en 92 lactantes nacidos antes de las 32 SDG. Desafortunadamente, muchos neonatos de este estudio también recibieron fórmula para prematuros (2.4 g/100 mL), lo que confunde los resultados. La mediana de la ingesta de proteínas (IQR) entre las semanas 1 y 4 del estudio fue de 3.6 (3.7 a 4) en comparación con 4.2 (3.2) g/kg/día. Los resultados primarios de velocidad de crecimiento lineal no tuvieron alguna diferencia significativa entre ambos grupos ( $p = 0.08$ ), ni tampoco hubo diferencia en cuanto a la ganancia ponderal o el porcentaje de RCEU, con un valor aproximado de 35% (con 12 a 16% de neonatos PEG).

La administración de leche materna con fortificación máxima utilizando un producto obtenido a partir de leche materna de donadora tampoco previene el RCEU. Hair y colaboradores,<sup>12</sup> administraron leche materna en forma temprana a pacientes nacidos con  $\leq 1\ 250$  g, y fortificada una vez que se toleraban 80 mL/kg/día, se utilizó un producto derivado de leche materna de donadora. Su objetivo era un crecimiento de 20 g/kg/día y 1 cm por semana, y la administración de 130 a 140 kcal/kg/día y 3.6 a 4.4 g/kg/día. Los neonatos recibieron hasta 150 kcal/kg/día y 5.25 g/kg/día de proteínas, con lo que 80% de ellos ganaron  $\geq 20$  g/kg/día. En este caso, la incidencia de RCEU fue de 43% (21% era PEG y todos presentaron RCEU en el momento del egreso; 79% tuvo peso apropiado al nacer para la EG y 22% de ellos presentó RCEU al egreso).

La composición corporal recibe influencia de la dieta, y se perfila como una medida necesaria de la suficiencia nutricional. La tecnología de pletismografía

por desplazamiento de aire es un medio seguro y eficiente para determinar la composición corporal de los neonatos. La información sugiere que los neonatos prematuros son más ligeros y tienen mayor contenido adiposo que los neonatos a término, cuando se les mide a una edad equivalente al término,<sup>13</sup> pero esta anomalía pudiera no persistir hasta la niñez.<sup>14</sup> Sin embargo, los adultos jóvenes con antecedente de nacimiento pretérmino muestran adiposidad central y anomalías de la distribución de la grasa, según lo cuantificado en estudios detallados con imagen por resonancia magnética (IRM). El patrón de distribución del tejido adiposo informado en adultos con antecedente de nacimiento pretérmino se ha relacionado con un riesgo de enfermedad cardiovascular.<sup>15</sup>

### **Los beneficios de la fortificación de la leche materna en neonatos prematuros**

El crecimiento (incremento del peso, longitud y perímetro cefálico) en neonatos (< 1 800 g) alimentados con leche materna fortificada (menos de 2 kg) es mejor que en aquéllos que se alimentan con leche materna no fortificada, en el corto plazo (metaanálisis de 13 estudios).<sup>16</sup>

La leche materna fortificada permite alcanzar consumos de proteínas de 4 a 4.5 g, y una provisión energética de 110 a 135 kcal, según lo recomendado por el Comité Nutrición de ESPGHAN.<sup>17</sup>

Los fortificadores también aportan calcio, fósforo y vitamina D, con el objetivo de prevenir la osteopenia de la prematurez, pero los datos son limitados y no se ha demostrado algún beneficio.

La mejoría del crecimiento se relaciona con un mejor resultado del neurodesarrollo.<sup>6</sup> Una desviación estándar [DE] creciente para el peso y el perímetro cefálico desde el nacimiento hasta el egreso se relacionó con una mejor evolución neuromotora a los 5 años de edad.<sup>18</sup> El incremento del consumo de proteínas se relaciona con una mejor evolución del crecimiento y del neurodesarrollo.<sup>19</sup>

### **Los riesgos de la fortificación de la leche materna**

Los fortificadores incrementan la osmolalidad, en particular si se fortifica la leche para un periodo de 24 horas, en vez de fortificarla de inmediato antes de su administración (según lo recomienda el fabricante). En las UCIN con gran demanda, los alimentos se preparan en una “sala para leche”, bajo lineamientos de manejo estrictos, que pudieran dar origen a un aumento lento de la osmolalidad, al tiempo que las enzimas de la leche materna digieren los nutrientes del fortificador. Se ha recomendado como segura una osmolalidad < 450 mOsm, que no incrementa el riesgo de ECN.<sup>20</sup>

La adición de un fortificador a la leche materna puede incrementar la intolerancia a la alimentación y el riesgo de ECN, en comparación con la administración de leche materna no fortificada. Se ha sugerido que la proteína de la

leche de vaca presente en muchos fortificadores pudiera ser un desencadenante de la inflamación intestinal y contribuir al riesgo de ECN.<sup>21</sup>

Los carbohidratos adicionales que aportan los fortificadores pudieran inducir un incremento de las concentraciones plasmáticas de glucosa y diuresis.

En los neonatos PEG, la ganancia ponderal más rápida pudiera relacionarse con una elevación posterior de la presión arterial y el riesgo de obesidad.<sup>22,23</sup>

## **Práctica actual en la fortificación de la leche materna**

### **— ¿Por qué? ¿A quién? ¿Cuándo? ¿Qué? ¿Cómo?**

#### *¿Por qué?*

El objetivo de la fortificación de la leche materna es cubrir las IDR para los neonatos prematuros<sup>17</sup> y alcanzar tasas de crecimiento similares a las del feto de EG similar *in utero*.<sup>24</sup> El objetivo general es mantener el crecimiento en el mismo percentil, mediante la administración de leche materna. Cuando se trata de neonatos PEG, el propósito es impedir un retraso mayor del crecimiento. Si el neonato nace delgado, al parecer es mejor que permanezca así.

#### *¿A quién?*

La práctica actual consiste en fortificar la leche materna para los neonatos < 32 SDG y, en ocasiones, < 34 SDG. Los lactantes prematuros que nacen en forma más tardía no suelen permanecer en el hospital el tiempo suficiente para recibir complementos nutrimentales y, a menudo, reciben alimentación directa del seno materno.

Existe evidencia creciente de que los neonatos prematuros tardíos (34 a 37 SDG) cursan con aumento del riesgo de problemas del desarrollo y conductuales, pero no se han estudiado de manera amplia los efectos de la fortificación en la leche materna en este grupo.

#### *¿Cuándo?*

Los fortificadores se agregan a discreción del médico, y los lineamientos varían entre unidades. Como consecuencia de las inquietudes acerca de la intolerancia a la alimentación y la ECN, los fortificadores se agregan a menudo una vez que se tolera un volumen  $\geq 100$  mL/kg/día de leche materna. Puesto que el consumo de proteínas diario puede caer al tiempo que los pacientes dejan de recibir alimentación parenteral y comienzan a recibirla por vía enteral, algunos clínicos pudieran agregar el fortificador en forma más temprana. Existe el antecedente de que los fortificadores pueden suspenderse una vez que se alcanza un peso de 2 kg, pero muchas unidades siguen fortificando la leche materna que se administra mediante sonda o biberón hasta alcanzar el térmi-

no o al egreso, cualquiera que ocurra antes. La fortificación se retira en forma progresiva, al tiempo que se incrementa el número de amamantamientos.

En general, no se promueve el crecimiento de recuperación, aunque pudiera ocurrir de manera natural en los neonatos alimentados al seno materno, que regulan su propio consumo. Con poca frecuencia se recurre a la alimentación por sonda gástrica ya que se ha alcanzado el término, a menos que los neonatos presenten compromiso neurológico. La fortificación posterior al egreso es poco común, pero existe el antecedente anecdótico de que los médicos pudieran recomendar alternar la alimentación al seno materno con la administración con biberón de leche materna extraída fortificada cuando el crecimiento es una preocupación.

### ¿Qué?

Es posible recurrir a fortificadores en polvo o líquidos, producidos a partir de proteínas de leche de vaca (entera o hidrolizada), y otros obtenidos a partir de leche materna de donadora.

Los clínicos necesitan elegir con conocimiento el fortificador que deben utilizar para sus pacientes prematuros. Requieren cubrirse los consumos proteicos y energéticos con los volúmenes prescritos. Puede ser en particular importante para el neonato inmaduro, susceptible a las dificultades para el control de las concentraciones de la glucosa plasmática, determinar si la energía se aporta a manera de hidratos de carbono, o hidratos de carbono y grasas.

Es necesario decidir si el fortificador se complementa con vitaminas para cubrir la IDR. A menudo se requieren complementos adicionales de vitamina D para cubrir la IDR actualizada.

Debe prestarse atención al hecho de que el fortificador contenga o no hierro. Algunos clínicos prefieren administrar complementos de hierro independientes a sus pacientes, así como a una edad posterior a aquella en que se introducen los fortificadores.

Es importante que los clínicos conozcan la osmolalidad de la leche materna fortificada que administrarán a sus pacientes, ya que la elevación de la osmolalidad se ha relacionado con la ECN. En algunas UCIN, el fortificador se agrega a la leche materna justo antes de la alimentación, de modo que la osmolalidad corresponde a la indicada por el fabricante. En las UCIN con gran demanda, las leches pueden prepararse a diario en la “sala para leche” y administrarse a lo largo de un periodo de 24 horas. En la UCIN en la que trabaja la autora, el fortificador obtenido a partir de proteínas de la leche de vaca tiene una osmolalidad de 420 mOsm después de 24 horas y uno que deriva de proteína hidrolizada tiene 490 mOsm después de 24 horas. Los medicamentos, si se agregan a las tomas de leche, incrementan aún más la osmolalidad.

Se dispone de fortificadores que contienen proteína entera o hidrolizada de leche de vaca. En los neonatos alimentados con fórmula, la proteína

hidrolizada se ha relacionado con una ganancia ponderal más lenta y una excreción urinaria mayor de aminoácidos esenciales.<sup>25</sup>

Los fortificadores se encuentran disponibles en polvo o líquido. Los fortificadores líquidos se introdujeron debido a inquietudes acerca de la existencia de bacterias en los alimentos en polvo, lo que da origen a infecciones invasivas. El uso de fortificadores líquidos en neonatos prematuros se ha relacionado con acidosis y crecimiento deficiente.<sup>26</sup>

En Norteamérica se dispone de fortificadores producidos a partir del leche materna de donadora, pero son costosos. En un ECA se encontró que la alimentación exclusiva con productos derivados de la leche materna disminuye la incidencia de ECN, en comparación con el uso de leche materna fortificada con productos derivados de leche de vaca, incluida la administración complementaria de fórmula.<sup>27</sup> Sin embargo, en este ECA, la incidencia de ECN fue alta. Los resultados pudieran no ser generalizables a muchas UCIN en las que se utilizan fortificadores derivados de la leche de vaca, y en las que se usa leche materna de donadora, no fórmula, como complemento en caso de que la leche de la propia madre resulte insuficiente para cubrir los requerimientos de su bebé.

### *¿Cómo?*

De manera tradicional, se ha estandarizado la fortificación de la leche materna. La composición de la leche materna se asume y se agrega el fortificador según las instrucciones del fabricante. El objetivo es que el contenido de nutrientes de la leche materna y el fortificador cubran las IDR. Esto pudiera no ocurrir por distintas razones: los volúmenes de leche administrados y tolerados pudieran ser inferiores a los prescritos; la adición del fortificador pudiera ser tardía, o pudiera existir restricción crónica de líquidos.

En la UCIN en la que trabaja la autora, pueden existir dos niveles de leche materna fortificada estandarizada con un fortificador comercial y con proteína complementaria: nivel 1, leche materna fortificada (2.6 g de proteína/100 mL), administrada  $\geq 150$  mL/kg/día, y nivel 2, leche materna fortificada (3 g de proteína/100 mL) para lactantes con restricción de líquidos o con detención del crecimiento. La urea en sangre se cuantifica por lo menos una vez a la semana, para asegurar la tolerancia al consumo proteico elevado.

Un problema potencial es que la leche materna varía durante el periodo posnatal, y de una madre a otra, de tal manera que pudiera no ser precisa la composición que se asume.<sup>8</sup> Esto ha conducido a sugerir que el contenido de proteínas y sustratos energéticos de la leche materna deben cuantificarse, y ajustarse la fortificación de manera individual.<sup>28</sup> Aún no se ha demostrado la evidencia clínica del beneficio que aporta la fortificación individualizada.

Una de las causas de la ausencia de beneficio clínico es que los neonatos en quienes se utiliza una fortificación estandarizada pudieran recibir más proteínas que aquéllos alimentados con leche con fortificación individualizada. De Halleux y Rigo<sup>29</sup> determinaron la composición de la leche materna de la propia madre y de donadora mediante espectroscopia en el intervalo infrarrojo inter-

medio, y una fortificación objetivo en dos pasos: contenido lipídico ajustado a 4 g/dL, y adición de un fortificador para aportar 4.3 g/kg/día de proteínas. El consumo de nutrientes se calculó en 24 neonatos con PMBN y en neonatos control alimentados con una fortificación estandarizada. La variabilidad de los consumos proteicos se redujo 21%, pero el consumo de proteínas fue inferior en los neonatos alimentados mediante fortificación individualizada, al compararlos con aquéllos que recibieron un fortificador estandarizado.

Se llevó a cabo un ECA sobre fortificación láctea con base en el análisis de la leche y con el objetivo de alcanzar índices proteico-energéticos y consumos de proteínas ajustados según la edad posnatal.<sup>30</sup> Se asignó de manera aleatoria a 40 neonatos prematuros con EG de 23 a 29 semanas, y con un peso al nacer de 480 a 1 475 g, ya fuera para recibir una fortificación individualizada o estandarizada. La composición promedio de la leche en los neonatos con la intervención se determinó cada semana, utilizando muestras diarias de leche y con tecnología infrarroja en el intervalo intermedio, y la leche se fortificó mediante un producto comercial para leche materna, un complemento de proteínas o sustratos energéticos, para alcanzar las IDR recomendadas de proteínas y sustratos energéticos. Los controles recibieron una fortificación estandarizada de acuerdo con el protocolo de la unidad, con base en una composición asumida de la leche materna. Los consumos nutricionales en ambos grupos se calcularon de manera retrospectiva, utilizando la composición cuantificada de la leche en todos los casos. Durante el periodo de intervención (6 semanas), los neonatos recibieron menos proteínas ( $3.2 \pm 0.4$  vs.  $3.9 \pm 0.3$  g/kg/día;  $p < 0.001$ ) y ganaron menos peso, pero no existió diferencia entre los grupos en cuanto a peso o composición corporal en el momento del egreso ( $2\,265 \pm 342$  vs.  $2\,464 \pm 528$  g;  $p = 0.175$ , y  $13.6 \pm 3.7$  vs.  $13.6 \pm 3.5\%$  de grasa).

Rochow y colaboradores<sup>31</sup> en Canadá, realizaron un estudio de casos y controles, y obtuvieron resultados similares. Se alimentó a 10 neonatos con PMBN con leche materna fortificada, con el objetivo de lograr contenidos finales de 4.4 g de lípidos, 3 g de proteínas y 8.8 g de hidratos de carbono por 100 mL. Su crecimiento se comparó con el de 20 neonatos en un análisis de pares comparables y fue similar.

Arsanoglu y colaboradores,<sup>32</sup> llevaron a cabo un estudio clínico con una estrategia completamente distinta para la fortificación. Sus lineamientos para alimentación recomiendan el incremento lento del fortificador y el consumo proteico, en tanto las concentraciones de urea en sangre se mantengan en el intervalo normal. Esto permite consumos elevados de nutrientes, en comparación con la administración de leche materna fortificada estandarizada (2.9, 3.2 y 3.4 vs. 2.9, 2.9 y 2.8 g/kg/día, las semanas 1, 2 y 3 con la fortificación ajustada vs. la estandarizada), y se relacionó con un mejor crecimiento en sus pacientes prematuros.

### **Leche materna de donadora**

Los neonatos pretérmino que reciben leche materna pasteurizada de donadora (LMPD) tienen un crecimiento más deficiente que los alimentados con

fórmula.<sup>33</sup> Michaelsen y colaboradores<sup>34</sup> analizaron con espectroscopia en el intervalo infrarrojo intermedio, 2 554 muestras obtenidas de 224 mujeres que donaron leche materna en un banco de Copenhague, y refirieron concentraciones de proteínas relativamente bajas, en promedio de 9.0 g/L (IC 95%, 6.3 a 14.3) y un contenido energético de 696 kcal/L (IC 95%, 500 a 1 155). Estos valores son similares a los que se identifican en el banco de leche materna del hospital en que labora la autora, en el cual la LMPD tiene valores de  $10.4 \pm 2.2$  g/L y  $667 \pm 86$  kcal/L ( $n = 89$ , media  $\pm$  DE).

La calidad tanto de la proteína como de los lípidos se modifica con la pasteurización. Los neonatos que reciben LMPD pudieran beneficiarse con un nivel de fortificación mayor que el recomendado para la leche de la propia madre. También se ha sugerido que el banco de leche materna pudiera ser el mejor sitio para llevar a cabo la fortificación individualizada. Sería posible que los lotes de LMPD se sometieran a la cuantificación de su contenido de proteínas y energético, y se les agregara un fortificador para asegurar la provisión de una composición conocida a partir del banco de leche.<sup>29</sup>

En conclusión, para cubrir las IDR en los neonatos prematuros se requiere un consumo mayor de nutrimentos del que por lo general se logra con la leche materna enriquecida con fortificadores comerciales. Es posible agregar proteína adicional a los fortificadores, con el objetivo de cubrir las IDR con base en una composición asumida de la leche materna, pero la evidencia sugiere que la proteína por sí sola no será adecuada. De manera alternativa, la complementación puede aumentarse hasta que se alcancen los objetivos de crecimiento, siguiendo el régimen sugerido por Arsanoglu y colaboradores,<sup>32</sup> con determinación de la tolerancia a partir de los valores del nitrógeno de urea en sangre.

Los beneficios de la fortificación individualizada o dirigida de la leche materna con base en su composición cuantificada, aunque preferible desde la perspectiva teórica, tendrían que comprobarse en un ECA. Pudiera resultar conveniente un fortificador obtenido a partir de la leche materna más que de productos de leche de vaca, y necesitan confirmarse los resultados de los primeros estudios clínicos antes de que pueda adoptarse de manera más amplia.

En un nivel más básico, es necesario determinar la velocidad y la calidad (lo que incluye a la composición corporal) óptimas del crecimiento. Puede que no sea posible, y mucho menos deseable, que los neonatos inmaduros crecieran siguiendo las gráficas de crecimiento fetal. Existen algunos datos obtenidos en niños nacidos antes del término, que sugieren que la nutrición subóptima relativa en una fase temprana de la vida pudiera tener efectos benéficos sobre la resistencia a la insulina.<sup>2</sup> Por otro lado, la evolución en salud pudiera ser más deficiente si el retraso del crecimiento va seguido de un crecimiento de recuperación rápido. Esto lo sugieren estudios en animales, donde la deficiencia de proteína seguida por una dieta “de cafetería” limitó en grado significativo la longevidad.<sup>35</sup>

El objetivo actual es prevenir la caída en el percentil de los neonatos prematuros, y su ubicación por debajo del percentil 10 a las 36 SDG corregidas o al egreso. El grupo de Moltu asignó de manera aleatoria a 50 neonatos con peso  $< 1 500$  g para someterlos a una intervención con brazos múltiples, con una ali-

mentación con alto contenido en proteínas/lípidos y vitaminas por vía parenteral, y a la administración de un fortificador con alto contenido en proteínas y “shots de proteínas” antes del egreso, con el objetivo de cubrir las IDR y prevenir el RCEU. La velocidad de crecimiento y las calificaciones z mejoraron, pero el estudio clínico se suspendió de manera prematura como consecuencia de un aumento de la incidencia de septicemia en el grupo con intervención, quizás en relación con anomalías electrolíticas que indicaban una síntesis proteica acelerada.

Existe una brecha en el conocimiento sobre la mejor opción para fortificar la leche materna para los neonatos prematuros, con el objetivo de lograr una evolución óptima de su crecimiento, desarrollo y salud a largo plazo. Una revisión Cochrane<sup>16</sup> concluye que es poco probable que se realicen más estudios clínicos sobre leche materna fortificada para compararla con la no fortificada, sin embargo, se requiere más investigación que compare los distintos fortificadores en cuanto a la evolución a corto y largo plazos, y determinar cuál es el óptimo para la leche materna. Existe una necesidad urgente de que se realicen ECA bien diseñados y con información suficiente en esta población prematura vulnerable.

## Declaración de conflictos de interés

La autora declara que no hay conflictos de interés financieros o de otro tipo en relación con el contenido de este capítulo.

## Referencias

- 1 Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008;371:261–269.
- 2 Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A: Low nutrient intakes and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet* 2003;361:1089–1097.
- 3 Clark RH, Thomas P, Peabody J: Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003;111:986–990.
- 4 Dusick AM, Pointdexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA: Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;27:302–310.
- 5 Hack M, Breslau N, Weissman B, et al: Effect of very low birth weight and subnormal head size on cognitive abilities at school age. *N Engl J Med* 1991;25:231–237.
- 6 Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, et al: Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253–1261.
- 7 Ziegler EE: Meeting the nutritional needs of the low-birth-weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011;58(suppl 1):8–18.
- 8 McLeod G, Sherriff J, Nathan E, et al: Fourweek nutritional audit of preterm infants born <33 weeks gestation. *J Pediatr Child Health* 2013;49:E333–E339.
- 9 Cormack BE, Bloomfield FH: Audit of feeding practices in babies <1,200 g or 30 weeks gestation during the first month of life. *J Paediatr Child Health* 2006;42:458–463.
- 10 Sjöström ES, Öhlund I, Ahlsson F, et al: Nutrient intakes independently affect growth in extremely preterm infants: results from a population-based study. *Acta Paediatr* 2013;102:1067–1074.
- 11 Miller J, Makrides M, Gibson R, McPhee A, et al: Effect of increasing protein content of human milk fortifier on growth in preterm infants born at <31 weeks gestation: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:648–655.
- 12 Hair AB, Hawthorne KM, Chetta KE, et al: Human milk feeding supports ade-



- quate growth in infants  $\leq 1,250$  g birth weight. *BMC Res Notes* 2013;6:459.
- 13 McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, et al: Body composition of preterm infants determined by air displacement plethysmography; in PSANZ Annu Congr, 2009.
  - 14 Gianni ML, Roggero P, Piemontese P, et al: Body composition in newborn infants: 5 year experience in an Italian neonatal intensive care unit. *Early Hum Dev* 2013;88:S13–S17.
  - 15 Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, et al: Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2005;57:211–215.
  - 16 Kuschel CA, Harding JE: Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000343.
  - 17 Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al: Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, hepatology, and nutrition committee on nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:1–9.
  - 18 Franz AR, Pohlandt F, Bode H, Mihatsch WA, et al: Intrauterine, early neonatal, and post discharge growth and neurodevelopmental outcome at 5.4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutritional support. *Pediatrics* 2009;123:e101–e109.
  - 19 Stephens BE, Walden RV, Gargus RA, Tucker R, et al: First-week protein and energy intakes are associated with 18-month developmental outcomes in extremely low birth weight infants. *Paediatrics* 2009;123:1337–1343.
  - 20 Jew R, Owen D, Kaufman D, et al: Osmolality of commonly used medications and formulas in the neonatal intensive care unit. *Nutr Clin Pract* 1997;12:158–163.
  - 21 Abdelhamid AE, Chuang SL, Hayes P, Fell JM: Evolution of in vitro cow's milk proteinspecific inflammatory and regulatory cytokine responses in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013;56:5–11.
  - 22 Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, et al: Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation* 2007;115:213–220.
  - 23 Singhal A, Kennedy K, Lanigan J, et al: Nutrition in infancy and longterm risk of obesity: evidence from two randomised controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1133–1144.
  - 24 Fenton TR: A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr* 2003;16:13.
  - 25 Maggio L, Zuppa AA, Sawatzki G, et al: Higher urinary excretion of essential amino acids in preterm infants fed protein hydrolysates. *Acta Paediatr* 2005;94:75–84.
  - 26 Thoene M, Hanson C, Lyden E, et al: Comparison of the effect of two human milk fortifiers on clinical outcomes in premature infants. *Nutrients* 2014;6:261–275.
  - 27 Sullivan S, Schanler R, Kim JH, et al: An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of NEC than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156:562–567.e561.
  - 28 Polberger S, Raiha NC, Juvonen P, et al: Individualised protein fortification of human milk for preterm infants: comparison of ultrafiltrated human milk protein and a bovine whey fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:332–338.
  - 29 De Halleux V, Rigo J: Variability in human milk composition: benefit of individualized fortification in very-low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2013;98(suppl):529S–535S.
  - 30 McLeod G, Sherriff J, Hartmann PE, et al: Targeting human milk fortification to achieve preterm infant growth targets – a RCT; in PSANZ Annu Congr, 2010.
  - 31 Rochow N, Fusch G, Choi A, et al: Target fortification of breast milk with fat, protein, and carbohydrates for preterm infants. *J Pediatr* 2013;163:1001–1007.
  - 32 Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE: Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference? *J Perinatol* 2006;26:614–621.
  - 33 Quigley M, Henderson G, Anthony MY, Mc-Guire W: Formula milk versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD002971.
  - 34 Michaelsen KE, Skafte L, Badsberg JH, Jorgensen M: Variation in macronutrients in human bank milk: influencing factors and implications for human milk banking. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990;11:229–239.
  - 35 Ozanne SE, Hales CN: Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004;427:411–412.

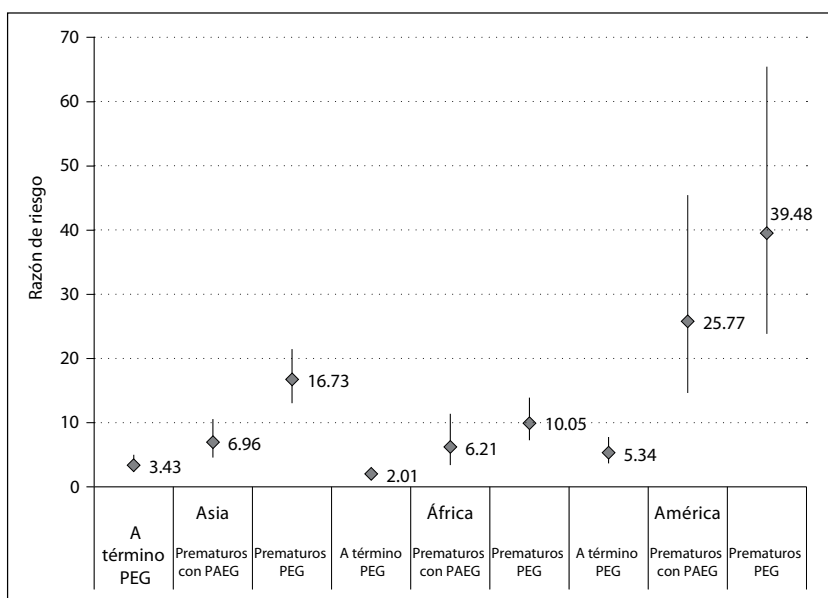
# Riesgo de mortalidad en los neonatos pequeños para la edad gestacional a término y prematuros

*Joanne Katz, Anne C. C. Lee, Naoko Kozuki y Robert E. Black*

Desde hace mucho tiempo se sabe que los neonatos con peso bajo al nacer (PBN) tienen una mortalidad más alta que los que nacen con un peso de 2500 g o más.<sup>1</sup> La mayor parte de los neonatos con PBN nacen antes del término, con restricción del crecimiento intrauterino o muestran ambas condiciones. Estas últimas y su gravedad (el grado de prematurez o de restricción del crecimiento), más que el peso al nacer en sí mismo, tienen un impacto sobre el riesgo de mortalidad, así como el momento y las causas de la muerte. Se considera que los neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) tienen un riesgo de mortalidad más alto que aquéllos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG). Sin embargo, el riesgo de mortalidad, así como el momento y las causas de la muerte, no se han estudiado en forma apropiada en los países con ingresos bajos y medios (PIBM). Por otro lado, los riesgos de mortalidad pueden diferir un tanto entre los neonatos PEG a término y prematuros, y estudios recientes sugieren que existen cifras significativas de neonatos PEG sin PBN, cuyos riesgos de mortalidad no se han descrito en forma precisa.<sup>2,3</sup>

En 2010, nacieron alrededor de 32.4 millones de neonatos PEG en 138 PIBM.<sup>4</sup> De ellos, 89% nació al término, y el resto antes del término. En un análisis que exploró la información obtenida en 22 cohortes poblacionales con más de 2 millones de nacidos vivos, los estudios provenientes del sur de Asia mostraron la prevalencia más alta de PEG, registrando Latinoamérica la más baja.<sup>2</sup> Más de la mitad de los neonatos PEG nacieron con peso  $\geq 2500$  g, y hubo una proporción mucho mayor de neonatos prematuros en Latinoamérica.

El riesgo de mortalidad neonatal alcanzó la cifra más baja entre los neonatos PEG a término en las tres regiones, la más alta fue en neonatos prematuros con PAEG, y alcanzó el valor máximo entre los prematuros PEG (Figura 1). Los patrones de riesgo de mortalidad variaron a la par del momento de la muerte entre los neonatos PEG y los prematuros, respecto de los identificados en neonatos a término con PAEG (Figura 2). El riesgo de mortalidad fue comparable en los neonatos PEG a término en los periodos neonatales temprano y tardío, así como el posneonatal, la mortalidad fue tres veces más alta que entre los neonatos a término con PAEG. En los prematuros que no eran PEG, el riesgo de mortali-



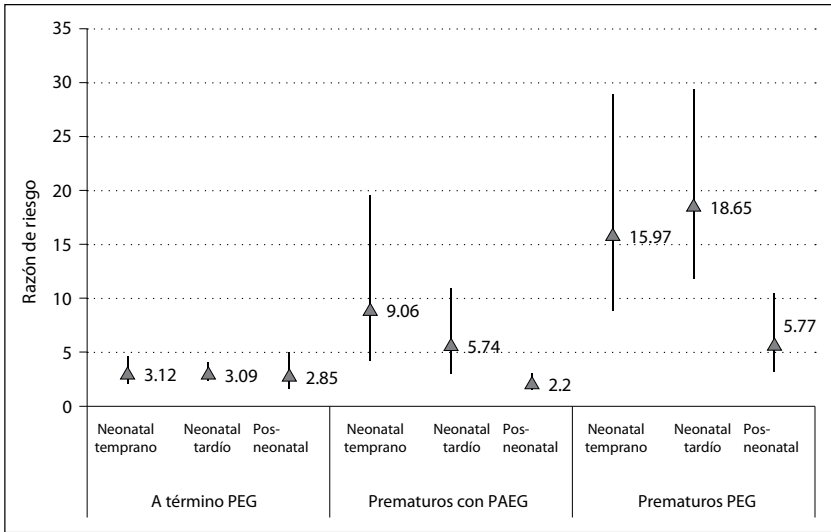
**Figura 1.** Razones de riesgo de mortalidad en neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG), prematuros o con ambas condiciones, en 22 estudios realizados en Asia, África subsahariana y América Latina.<sup>2</sup>

dad disminuyó desde el periodo neonatal temprano hasta el posneonatal, pero siguió siendo significativo durante este último. Para los neonatos prematuros PEG, el riesgo de mortalidad fue comparable durante el periodo neonatal temprano y tardío, pero disminuyó en el periodo posneonatal.

Puesto que prevalencia de neonatos PEG a término con peso al nacer  $\geq 2500$  g fue elevada, se calcularon las razones de riesgo de mortalidad para este grupo de manera independiente al de los neonatos a término PEG con PBN. Los neonatos a término PEG con PBN tuvieron un riesgo relativo de mortalidad más alto que los neonatos a término con PAEG, tanto en el periodo neonatal como en el posneonatal, en comparación con los neonatos a término PEG sin PBN. Sin embargo, los neonatos a término PEG sin PBN siguieron presentando un riesgo de mortalidad significativamente más alto (dos veces), en comparación con los neonatos a término PAEG durante el periodo neonatal, y un riesgo 50% más alto en el periodo posneonatal.

Un total de 1.3 millones (26%) de las 5 millones de muertes infantiles identificadas en los PIBM en 2011 se atribuyeron a ser PEG.<sup>3</sup> De estos casos, ~ 817 000 muertes neonatales y ~ 418 000 muertes posneonatales se atribuyeron a la condición de ser PEG.

Los neonatos PEG tienen un riesgo de mortalidad neonatal y posneonatal más alto, en comparación con los neonatos a término con PAEG. Los neo-



**Figura 2.** Razones de riesgo de mortalidad neonatal temprana y tardía, y posneonatal, de acuerdo con la condición de pequeño para la edad gestacional (PEG), y/o la prematurez, en 22 estudios realizados en Asia, África subsahariana y América Latina (todas las regiones combinadas).<sup>2</sup>

natos PEG que nacen antes del término tienen un riesgo de mortalidad más elevado que los neonatos a término PEG. Más de la mitad de los neonatos PEG no muestra PBN, pero tiene un riesgo de mortalidad neonatal superior al de los neonatos a término con PAEG. Por tanto, los médicos y los profesionales de la salud pública necesitan prestar atención a estos neonatos, incluso si pudieran tener un riesgo más bajo que los neonatos a término PEG con PBN. La condición de PEG constituye una causa subyacente importante de la mortalidad neonatal e infantil, que contribuye a 29 y 26% de estas muertes, respectivamente. Estos datos sugieren que las intervenciones para prevenir la condición de PEG pudiera tener un impacto importante sobre la supervivencia de los neonatos y los lactantes en los ámbitos con recursos limitados.

## Referencias

- 1 Wilcox AJ: On the importance – and the unimportance – of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001;30:1233–1241.
- 2 Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al: Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013;382:417–425.
- 3 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
- 4 Lee A, Katz J, Blencowe H, et al: Born too small: national and regional estimates of term and preterm small-for-gestational-age in 138 low-middle income countries in 2010. *Lancet Global Health* 2013;1:e26–e36.

## Riesgo de mortalidad en los neonatos pequeños para la edad gestacional a término y prematuros

Joanne Katz<sup>a</sup> · Anne C.C. Lee<sup>b</sup> · Naoko Kozuki<sup>a</sup> · Robert E. Black<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Salud Internacional, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD y <sup>b</sup>Departamento de Medicina Neonatal, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, EU

### Resumen

En todo el mundo, 15% de los neonatos presenta peso bajo al nacer (PBN; < 2500 g) cada año. Casi todos los neonatos con PBN son prematuros (< 37 semanas de gestación), ya sea con o sin restricción del crecimiento intrauterino. Estas etiologías del PBN difieren en cuanto a prevalencia, factores de riesgo, consecuencias sobre la salud y la supervivencia, y se atenúan mediante distintas intervenciones. El peso al nacer por lo general ha sido más fácil de determinar que la edad gestacional en los ámbitos con recursos escasos. Esto está cambiando ahora con rapidez gracias al acceso a la atención prenatal y a la ecografía, y da a los proveedores de atención, los investigadores y a quienes trabajan en salud pública la oportunidad de identificar a los neonatos nacidos en forma demasiado temprana o con un tamaño demasiado pequeño, y orientar de manera más apropiada las intervenciones que buscan reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas con estas condiciones. El conocimiento de los patrones de mortalidad, y la incidencia del nacimiento pretérmino y de neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) es importante para diseñar programas que prevengan estas condiciones y mejoren la supervivencia de estos neonatos. En este documento se presentan cálculos en cuanto al incremento del riesgo de mortalidad, el momento en que se presenta la muerte y la carga de mortalidad atribuible a estas condiciones. Estos datos aportan estimaciones del potencial que tienen las intervenciones maternas probadas de reducir la obtención de neonatos PEG y la mortalidad resultante, al igual que para identificar a los neonatos que pudieran beneficiarse en mayor medida con las intervenciones clínicas y de salud pública que buscan mejorar su supervivencia y salud.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

### Introducción

Se ha reconocido que los neonatos con peso bajo al nacer (PBN) tienen una mortalidad más alta que quienes nacen con un peso 2500 g o más, con una mortali-

dad estimada 20 veces mayor que la de los neonatos con peso normal al nacer.<sup>1</sup> Se calcula que entre 60 y 80% de los 3.3 millones de muertes neonatales que se verifican cada año puede atribuirse a esta condición.<sup>2-4</sup> Si bien la genética puede tener un impacto limitado sobre el tamaño al nacer y determinar el PBN, la mayor parte de los casos de PBN deriva del nacimiento pretérmino, de la restricción del crecimiento *in utero*, o de ambas condiciones. Además, el valor de referencia de 2 500 g para la definición del PBN es arbitrario, y en su origen se utilizó para identificar a los neonatos prematuros, más que considerarse un marcador del riesgo de mortalidad.<sup>5,6</sup> Estas condiciones y su gravedad (el grado de prematuridad o de restricción del crecimiento), más que el peso al nacer en sí mismo, tienen impacto sobre el riesgo de mortalidad, y sobre el momento en que ocurre la muerte y sus causas.

Se calcula que en 138 países de ingresos bajos y medios (PIBM) se verificó un total de 120.4 millones de nacimientos en 2010.<sup>7</sup> De estos neonatos, 18 millones (15%) se clasificaron con PBN (< 2 500 g al nacer), y 32.4 millones fueron pequeños para la edad gestacional (PEG; percentil < 10 de los pesos poblacionales de referencia de Alexander para la edad gestacional).<sup>7,8</sup> La vasta mayoría de estos neonatos PEG (91%) nació después de las 37 semanas de gestación. Alrededor de 15 millones de neonatos nacieron antes del término en 2010, cifra que incluye a los países con ingresos altos, en los que el nacimiento prematuro es un problema creciente,<sup>9</sup> y 13.7 millones de ellos nacieron en PIBM.<sup>7</sup> Estos neonatos prematuros tienen un riesgo de mortalidad y causas de mortalidad bien definidos, en particular para los nacidos con inmadurez.<sup>3,10</sup> Se considera que los neonatos PEG tienen un riesgo de mortalidad más alto que aquéllos con peso adecuado para la edad gestacional (PAEG).<sup>11-15</sup> Sin embargo, el riesgo de mortalidad, el momento en que ocurre la muerte y sus causas no se han estudiado en forma apropiada en los PIBM. Hasta este momento, ha sido complicado comparar la prevalencia de neonatos PEG y sus riesgos en las publicaciones, como consecuencia de las muy distintas poblaciones de referencia que se han utilizado para definir el concepto de PEG, lo que puede dar origen a variaciones significativas en los cálculos realizados en una misma serie de datos.<sup>16</sup> Asimismo, los riesgos de mortalidad pudieran ser un tanto distintos para los neonatos PEG a término y prematuros, y estudios recientes sugieren que existe un número significativo de neonatos PEG sin PBN, cuyo riesgo de mortalidad no se ha definido en forma apropiada.<sup>17,18</sup> En este documento, se analizan los cálculos recientes de la mortalidad neonatal temprana y tardía, y posneonatal asociada con neonatos PEG a término y prematuros, así como en aquéllos que nacen PEG pero sin PBN.

### **Relaciones entre pequeño para la edad gestacional, peso bajo al nacer y prematuridad**

Se ha calculado que en 2010 nacieron 32.4 millones de neonatos PEG en 138 PIBM.<sup>7</sup> Entre éstos, 29.6 millones fueron a término, en tanto el resto nació en

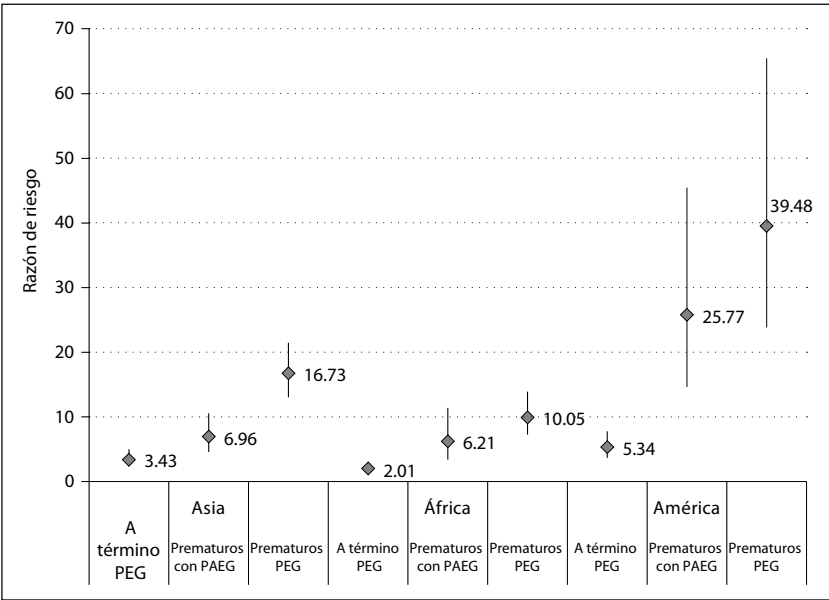
**Cuadro 1.** Neonatos PEG con peso normal al nacer, y a término y prematuros con PBN, en 22 estudios realizados en Asia, África subsahariana y América Latina.<sup>17</sup>

	PEG, %	PEG sin PBN, %	A término PEG con PBN, %	Prematuros PEG con PBN, %
Asia	40	54	37	9
África	25	65	27	8
América Latina	8	59	23	19

forma prematura. Este patrón de frecuencia elevada de PEG en los PIBM contrasta con el de países con ingresos más altos, en los que predomina el nacimiento pretérmino. Se define al neonato de PEG como aquél con un peso al nacer por debajo del percentil 10 para la edad gestacional, según una distribución de referencia derivada de una población numerosa.<sup>8</sup> El uso de una población de referencia de un país con ingresos elevados determina una prevalencia muy elevada en los PIBM, en particular en el sur de Asia.<sup>7</sup> Con el objetivo de apreciar de manera más precisa la problemática del nacimiento de PEG en estos ámbitos, los análisis que se presentan en este documento definieron a los neonatos muy PEG como aquéllos con un peso al nacer inferior al percentil 3 de la población de referencia de Oken, que es similar a la población de referencia de Alexander, que sólo aporta información para el percentil 10.<sup>8,19</sup> En un análisis que exploró la información obtenida a partir de 22 cohortes poblacionales con más de 2 millones de nacidos vivos (Cuadro 1), los estudios realizados en el sur de Asia se relacionaron con la prevalencia más alta de neonatos PEG, en tanto América Latina tuvo las cifras más bajas.<sup>17</sup> En estos 22 estudios, más de la mitad de los neonatos PEG tuvieron un peso al nacer  $\geq 2500$  g (Cuadro 1; Asia, 54%; África, 65%; América Latina, 59%). Entre los neonatos PEG con PBN, cerca de 20% nació antes del término en Asia y África, pero 45% era prematuro en América Latina, lo que indica una carga proporcional mayor de nacimientos previos al término en esta última región.

### **Riesgo de mortalidad y neonatos pequeños para la edad gestacional**

Las razones de riesgo (RR) para la mortalidad neonatal en los lactantes PEG con peso inferior al percentil 3 fue de 1.91 (IC 95%, 1.40 a 2.60), 2.23 (IC 95%, 1.52 a 3.28) y 4.01 (IC 95%, 2.20 a 7.28) en Asia, África y América Latina, respectivamente, en comparación con los neonatos que no eran PEG.<sup>17</sup> Las RR entre los neonatos PEG ubicados entre los percentiles 3 y 10 de la población de referencia de Alexander fueron de 1.20 (IC 95%, 0.87 a 1.66), 1.27 (IC 95%, 0.95 a 1.70) y 1.93 (IC 95%, 1.02 a 3.64) en Asia, África y América Latina, respectivamente.<sup>16</sup> Las RR de Asia y África fueron similares, pero las de América Latina fueron más altas. Esto se debió principalmente a las tasas



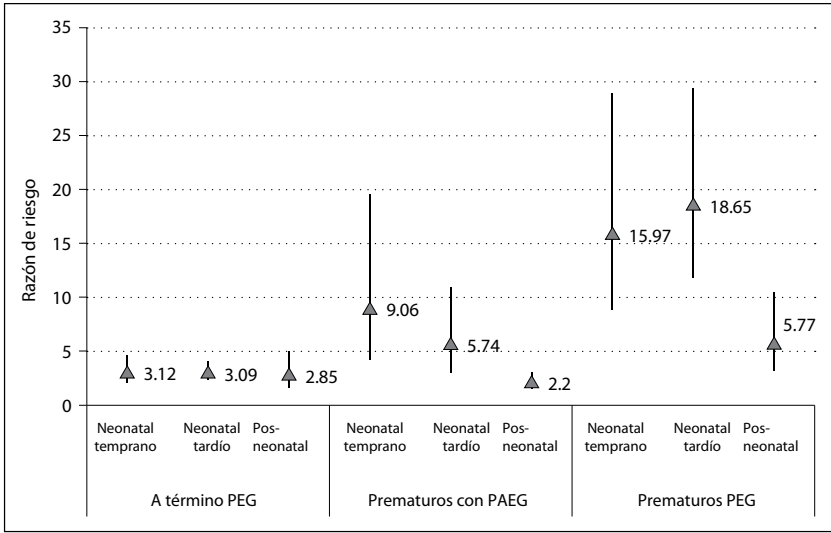
**Figura 1.** Razones de riesgo de mortalidad en neonatos PEG, prematuros o con ambas condiciones, en 22 estudios realizados en Asia, África subsahariana y América Latina.<sup>17</sup> PAEG, peso adecuado para la edad gestacional.

de mortalidad neonatal menores en la población de referencia de neonatos con PAEG en América Latina, en contraste con Asia o África. Por ejemplo, la mediana de la tasa mortalidad neonatal en cuatro estudios latinoamericanos fue de 8.8 muertes por 1 000 nacidos vivos, en comparación con 12.0 y 21.6 en Asia y África, de manera respectiva, sitios en los que existen muchas causas de muerte que no aparecen en los estudios sobre América Latina.

El riesgo de mortalidad neonatal alcanzó la cifra más baja entre neonatos PEG a término en las tres regiones, fue más alto en neonatos prematuros con PAEG, y alcanzó su máximo en los prematuros PEG (Figura 1). Al igual que en los neonatos PEG, de manera independiente a si eran de término o prematuros, las RR fueron comparables en Asia y África, pero más altas en América Latina. Estas RR más elevadas en América Latina son consecuencia de la mortalidad neonatal más baja en los neonatos a término con PAEG en la región (2.4 por 1 000 nacidos vivos), en comparación con 7.9 y 8.4 por 1 000 nacidos vivos en Asia y África, respectivamente. Debe señalarse que el riesgo de mortalidad neonatal fue más alto en neonatos prematuros, ya fueran PEG o con PAEG, en comparación con los neonatos a término PEG.

Los patrones del riesgo de mortalidad variaron junto con el momento de la muerte entre los neonatos prematuros PEG, en comparación con los nacidos a





**Figura 2.** Razones de riesgo de mortalidad neonatal temprana y tardía, y posneonatal, de acuerdo con la condición de PEG y/o la prematurez, en 22 estudios realizados en Asia, África subsahariana y América Latina (todas las regiones combinadas).<sup>17</sup>

**Cuadro 2.** Razones de riesgo para la mortalidad neonatal y posneonatal entre los lactantes a término PEG con PBN y los PEG con peso normal al nacer, en comparación con los neonatos a término con PAEG.<sup>17</sup>

	A término PEG sin PBN RR (IC 95%)	A término PEG con PBN RR (IC 95%)
<i>Neonatal</i>		
Asia	1.9 (1.35, 2.67)	3.99 (2.46, 6.48)
África	1.46 (1.08, 1.97)	4.05 (2.98, 5.51)
América	2.81 (2.51, 3.15)	9.65 (6.49, 14.34)
Total	1.89 (1.46, 2.44)	4.77 (3.09, 7.36)
<i>Posneonatal</i>		
Asia	2.46 (1.25, 4.84)	2.86 (1.11, 7.38)
África	1.37 (1.16, 1.62)	2.38 (1.99, 2.85)
América	2.15 (1.23, 3.76)	5.10 (2.84, 9.16)
Total	1.47 (1.26, 1.71)	2.85 (2.07, 3.91)

término con PAEG (Figura 2). El riesgo de mortalidad fue comparable entre los neonatos a término PEG en el periodo neonatal temprano y el tardío, así como

**Cuadro 3.** Muertes neonatales, posneonatales e infantiles atribuibles a neonatos PEG a término o prematuros, en 138 países de ingresos bajos y medios en 2010 (A.C.C. Lee, comunicación personal)

Componentes	Muertes neonatales (2 963 794)	Muertes posneonatales (2 187 393)	Todas las muertes infantiles (5 151 187)
A término PEG	633 504	357 078	990 582
Prematuros PEG	211 362	122 664	334 026
Todos los neonatos PEG	844 866 (29%)	441 686 (20%)	1 324 608 (26%)

el posnatal, con un riesgo de mortalidad tres veces mayor que el identificado en neonatos a término con PAEG. En neonatos prematuros pero no PEG, el riesgo de mortalidad disminuyó desde el periodo prenatal temprano hasta el posneonatal, pero se mantuvo significativo en este último. Para los neonatos prematuros PEG, el riesgo de mortalidad fue comparable en el periodo neonatal temprano y el tardío, pero disminuyó en el periodo posneonatal. De manera independiente al periodo, los neonatos prematuros PEG tuvieron el riesgo de mortalidad más alto, en comparación con los nacidos a término con PAEG.

Puesto que la prevalencia de obtención de neonatos a término PEG con peso  $\geq 2\,500$  g fue alta, las RR de mortalidad para este grupo se calcularon por separado de los de neonatos a término PEG con PBN (Cuadro 2). Como podía esperarse, los neonatos a término PEG con PBN tuvieron un riesgo relativo más alto de mortalidad en comparación con los neonatos a término con PAEG, tanto en el periodo neonatal como en el posneonatal, en comparación con los neonatos a término PEG sin PBN. Sin embargo, estos últimos aún tuvieron un riesgo de mortalidad significativamente más alto en comparación con los neonatos a término con PAEG (RR, 1.9 [IC 95%, 1.5 a 2.4] para la mortalidad neonatal y RR, 1.5 [IC 95%: 1.3 a 1.7] para la mortalidad posneonatal).

### **Número de muertes atribuibles a ser pequeño para la edad gestacional**

A la condición de PEG se le atribuyó un total de 1.3 millones o 26% de poco más de 5 millones de muertes infantiles registradas en 138 PIBM durante 2010 (Cuadro 3) [Lee, datos no publicados]. De estos 1.3 millones de muertes en neonatos PEG,  $\sim 845\,000$  (29% de las muertes neonatales atribuibles a la condición de PEG) y  $\sim 442\,000$  (20% atribuible a la condición de PEG) ocurrieron en los periodos neonatal y posneonatal, respectivamente. Se calcularon cifras comparables para 2011 (817 000 muertes atribuidas a la condición

de PEG en el periodo neonatal y 418 000 en el periodo posneonatal).<sup>18</sup> De las muertes atribuidas a la condición de PEG, 75% de las ocurridas en el periodo neonatal y 80% en el periodo posneonatal se presentaron en neonatos PEG a término. Esto se debe a que la prevalencia de neonatos a término PEG es mucho mayor que la de neonatos prematuros PEG, aunque el riesgo de mortalidad en los segundos es mucho más alto que en los primeros.

## Conclusiones

Los neonatos PEG tienen riesgos de mortalidad neonatal y posneonatal más altos, en comparación con los nacidos a término y con PAEG. Los neonatos PEG nacidos antes del término tienen un riesgo de mortalidad superior que los neonatos PEG a término. Más de la mitad de los neonatos PEG no tiene PBN, en particular en el sur de Asia, pero estos neonatos muestran un riesgo de mortalidad neonatal dos veces mayor que los neonatos a término con PAEG. Por lo tanto, los médicos y los profesionales de la salud pública necesitan prestar atención a estos neonatos, a pesar de que su riesgo pudiera ser inferior que el de los neonatos a término PEG con PBN. Ser PEG es un factor que contribuye en grado significativo a la mortalidad neonatal e infantil, que genera 29 y 26% de tales muertes, respectivamente. Estos datos sugieren que las intervenciones que busquen prevenir la obtención de neonatos PEG pudieran tener un impacto importante sobre la supervivencia neonatal e infantil en ámbitos con recursos limitados. Tales intervenciones incluyen la administración de complementos de hierro y folato, con micronutrientes múltiples o proteicoalóricos balanceados.<sup>20</sup> Estos resultados también revelan que la investigación para identificar intervenciones costeables para mejorar la supervivencia y la salud de los neonatos PEG pudiera salvar muchas vidas y contribuir al alcance del Objetivo de Desarrollo del Milenio 4.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no existen conflictos de interés financieros o de otro tipo en relación con el contenido de este capítulo.

## Referencias

- 1 Wilcox AJ: On the importance – and the unimportance – of birthweight. *Int J Epidemiol* 2001;30:1233–1241.
- 2 McCormick MC: The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82–90.
- 3 Lawn JE, Cousens S, Zupan J: 4 million neonatal deaths: when? where? why? *Lancet* 2005;365:891–900.
- 4 Oestergaard MZ, Inoue M, Yoshida S, et al: Neonatal mortality levels for 193 countries in 2009 with trends since 1990: a systematic analysis of progress, projections, and priorities. *PLoS Med* 2011;8:e1001080.
- 5 Ylppö A: Pathologisch-anatomische Studien bei Frühgeborenen Makroskopische und mikroskopische Untersuchungen mit Hinweisen auf die Klinik

- und mit besonderer Berücksichtigung der Hämorrhagien. *Eur J Pediatr* 1919;20:212–431.
- 6 WHO: Expert Group on Prematurity: Final Report. Geneva, WHO, 1950.
  - 7 Lee A, Katz J, Blencowe H, et al: Born too small: national and regional estimates of term and preterm small-for-gestational-age in 138 low-middle income countries in 2010. *Lancet Global Health* 2013;1:e26–e36.
  - 8 Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al: A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163–168.
  - 9 Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162–2172.
  - 10 Lawn JE, Kerber K, Enweronu-Laryea C, Cousens S: 3.6 million neonatal deaths – what is progressing and what is not? *Semin Perinatol* 2010;34:371–386.
  - 11 Regev RH, Reichman B: Prematurity and intrauterine growth retardation – double jeopardy? *Clin Perinatol* 2004;31:453–473.
  - 12 Pulver LX, Guest-Warnick G, Stoddard GJ, et al: Weight for gestational age affects the mortality of late preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e1072–e1077.
  - 13 Narchi H, Skinner A, Williams B: Small for gestational age neonates – are we missing some by only using standard population growth standards and does it matter? *J Matern Fetal Neonatal Med* 2010;23:48–54.
  - 14 Grisaru-Granovsky S, Reichman B, Lerner-Geva L, et al: Mortality and morbidity in preterm small-for-gestational age infants: a population-based study. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:150 e1–7.
  - 15 Clausson B, Cnattingius S, Axelsson O: Preterm and term births of small for gestational age infants: a population-based study of risk factors among nulliparous women. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1011–1017.
  - 16 Katz J, Wu L, Mullany LC, et al: Prevalence of small-for-gestational-age and its mortality risk varies by choice of birthweight-for-gestation reference population. *PLoS One*, accepted.
  - 17 Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al: Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013;382:417–425.
  - 18 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
  - 19 Oken E, Kleinman KP, Rich-Edwards J, Gillman MW: A nearly continuous measure of birth weight for gestational age using a United States national reference. *BMC Pediatr* 2003;3:6.
  - 20 Bhutta ZA, Das JK, Rizvi A, et al: Evidence-based interventions for improvement of maternal and child nutrition: what can be done and at what cost? *Lancet* 2013;382:452–477.

# **Factores de riesgo nutricionales y reproductivos para la obtención de neonatos pequeños para la edad gestacional y prematuros**

*Naoko Kozuki, Anne C. C. Lee, Robert E. Black y Joanne Katz*

En los países de ingresos bajos y medios (PIBM) nacen cada año 32.4 millones de neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) y 12.1 millones de neonatos prematuros. Estos neonatos experimentan un riesgo más alto de mortalidad neonatal e infantil, y de complicaciones de salud a largo plazo. La comprensión de los mecanismos causales del nacimiento de lactantes PEG y prematuros resulta crítico para disminuir esta carga. Como parte del *Child Health Epidemiology Reference Group* se exploraron los factores de riesgo maternos nutricionales y reproductivos asociados con la obtención de neonatos PEG y prematuros en los PIBM, entre otros la talla baja en la madre, la edad materna escasa o avanzada, la paridad baja o alta, y el intervalo corto o largo entre nacimientos. Se destacan los hallazgos y también se resume la información existente en cuanto a la forma en que el índice de masa corporal (IMC) alto o bajo y la ganancia ponderal escasa durante el embarazo, respectivamente, se asocian con el desenlace clínico de neonatos PEG, prematuros o ambos.

## **Talla**

La talla baja en la madre se relaciona tanto con PEG como con el nacimiento pretérmino. La talla baja puede limitar el volumen uterino disponible para el crecimiento fetal.<sup>1</sup> Se considera que las exposiciones principales que determinan la talla final alcanzada tienen lugar durante el periodo fetal y la niñez temprana, pero existe interés en aumento en la exploración de intervenciones que buscan promover el crecimiento de recuperación durante una fase posterior de la niñez o la adolescencia.

## **Índice de masa corporal y ganancia ponderal durante el embarazo**

Las revisiones sistemáticas han revelado asociaciones estadísticamente significativas entre el IMC bajo o una ganancia ponderal escasa y la restricción del crecimiento fetal.<sup>2,3</sup> Al atender la desnutrición aguda durante el embarazo mediante la

**Cuadro 1.** Resumen de metaanálisis que estudian la relación entre la talla baja materna y los neonatos con PEG o prematuros

Publicación	Exposición/ referencia	PEG	Prematuro
<i>WHO Collaborative Study</i> <sup>3</sup>	Cuartil inferior vs. superior para talla	RMc, 1.9 (1.8 a 2.0)	RMc, 1.2 (1.1 a 1.2)
<i>Knowledge Synthesis Group</i> <sup>6</sup>	Variable según el estudio	RMa, 1.39 (1.15 a 1.68)	RMc, 1.23 (1.11 a 1.37); datos ajustados en su mayoría no son significativos
CHERG [en revisión]	< 145 cm	RRa, 1.77 (1.61 a 1.95)	RRa, 1.44 (1.20 a 1.75)
	145 a < 150 cm	RRa, 1.50 (1.41 a 1.60)	RRa, 1.13 (1.04 a 1.22)
	150 a < 155 cm	RRa, 1.31 (1.26 a 1.36)	RRa, 1.10 (1.02 a 1.18)
	≥ 155 cm (ref.)	Ref.	Ref.

administración de complementos proteicoalóricos, es importante tener precaución por sus consecuencias potenciales; el mayor tamaño del feto en las regiones en las que las tasas de detención del crecimiento de la madre son altas pudieran incrementar las tasas de desproporción cefalopélvica y parto distócico.

### Edad y paridad materna

Se analizó la asociación entre la edad y la paridad de la madre con el resultado de neonatos PEG o prematuros.<sup>4</sup> Se encontró que las mujeres que tenían edad < 18 años y eran nulíparas presentaron el riesgo más elevado de tener neonatos PEG y prematuros, en comparación con aquéllas en la categoría de referencia (edad, 18 a < 35 años; paridad, 1 a 2; Cuadros 1 y 2). Aquéllas con paridad ≥ 3 tenían un mayor riesgo de nacimiento pretérmino. No se identificó algún impacto de la edad avanzada o la paridad alta sobre la obtención de neonatos PEG.

La relación entre la edad escasa y la evolución neonatal adversa puede operar mediante numerosos mecanismos biológicos. La madre puede haber tenido un crecimiento físico incompleto antes del embarazo, lo que diera origen a una talla baja y a dimensiones pélvicas menores, que pudieran limitar el crecimiento fetal. La corta edad también puede ser un indicador sustitutivo de la condición socioeconómica baja y la desnutrición. Se emitió la hipótesis de que la relación entre la paridad alta y el nacimiento pretérmino pudiera derivar en gran medida de factores de confusión residuales.

### Intervalo entre nacimientos

Varios metaanálisis informaron un incremento del riesgo de neonatos PEG y prematuros de existir un intervalo breve entre nacimientos. Es difícil in-

**Cuadro 2.** Resumen de metaanálisis que analizan la relación entre los indicadores de la nutrición aguda y los neonatos PEG o prematuros

	Grupo investigador	Exposición/ referencia	PEG	Prematuro
IMC bajo	<i>WHO Collaborative Study</i> <sup>3</sup>	Cuartil inferior vs. superior del IMC	RMc, 1.8 (1.7 a 2.0)	RMc, 1.3 (1.1 a 1.4)
	<i>Knowledge Synthesis Group</i> <sup>2,7</sup>	Variable según el estudio	RM, 1.81 (1.76 a 1.87)	RRa, 1.29 (1.15 a 1.46)
IMC alto	<i>Knowledge Synthesis Group</i> <sup>8</sup>	Variable según el estudio	RRa, 0.69 (0.63 a 0.76)	RRa, 1.24 (1.13 a 1.37)
Ganancia ponderal escasa durante el embarazo	<i>WHO Collaborative Study</i> <sup>3</sup>	Cuartil inferior vs. superior para la ganancia ponderal, meses 5 a 7 <sup>a</sup>	RMc, 2.7 (1.7 a 4.2)	RMc, 1.6 (1.0 a 2.6)
	<i>Knowledge Synthesis Group</i> <sup>9</sup>	Variable según el estudio	N/A	RR, 1.64; IC 95%, 1.62 a 1.54 (ganancia ponderal total baja). RR, 1.56; IC 95%, 1.26 a 1.94 (ganancia ponderal semanal baja)

<sup>a</sup>También se encuentra disponible en el documento original la cuantificación de la ganancia ponderal tomando como referencia otros meses de la gestación.

terpretar el intervalo entre nacimientos como una exposición, en particular en ámbitos de bajos recursos.

El intervalo intergenésico (del nacimiento de un hijo hasta la siguiente concepción) es la medida preferida de la exposición, en contraste con el intervalo entre nacimientos (del nacimiento de un hijo al nacimiento del siguiente). Sin embargo, el primero no puede cuantificarse de manera precisa sin contar con un fechado ecográfico. Tampoco queda clara la forma en que deben analizarse los abortos espontáneos y la mortinatalidad temprana en relación con estos intervalos, eventos que pudieran no imponer una carga tan intensa sobre la madre como un embarazo completo, pero mayor que de no haber existido la concepción.

Las publicaciones existentes destacan diversas exposiciones nutricionales y reproductivas relacionadas con la salud que se asocian con la obtención de neonatos PEG y el nacimiento pretérmino. Algunas intervenciones demostraron eficacia para limitar estas evoluciones, pero por lo general existe menos evidencia de efectividad. La desnutrición crónica pudiera requerir una intervención intergeneracional, y deben tomarse en cuenta las

consecuencias potenciales del incremento del tamaño fetal al tratar la desnutrición. Si bien la planeación familiar puede limitar los efectos negativos del embarazo temprano, el acceso creciente a los anticonceptivos influye sobre la edad temprana en el primer nacimiento, el menos importante entre los factores relacionados con la salud reproductiva.<sup>5</sup> Se requiere más investigación para incrementar al máximo la efectividad de las intervenciones conocidas, pero también para descubrir otras nuevas y eficaces, que tomen en consideración los mecanismos causales independientes y compartidos que operan sobre la obtención de neonatos PEG y prematuros.

## Referencias

- 1 Kramer MS, McLean FH, Eason EL, et al: Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 1992;136:574–583.
- 2 Yu Z, Han S, Zhu J, et al: Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e61627.
- 3 A WHO collaborative study of maternal anthropometry and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57:1–15.
- 4 Kozuki N, Lee AC, Silveira MF, et al: The associations of parity and maternal age with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13(suppl 3):S2.
- 5 Stover J, Ross J: Changes in the distribution of high-risk births associated with changes in contraceptive prevalence. *BMC Public Health* 2013;13(suppl 3):S4.
- 6 Han Z, Lutsiv O, Mulla S, et al: Maternal height and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:721–746.
- 7 Han Z, Mulla S, Beyene J, et al: Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011;40:65–101.
- 8 McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al: Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010;341:c3428.
- 9 Han Z, Lutsiv O, Mulla S, et al: Low gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birthweight: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:935–954.



## Factores de riesgo nutricionales y reproductivos para la obtención de neonatos pequeños para la edad gestacional y prematuros

Naoko Kozuki<sup>a</sup> · Anne C.C. Lee<sup>b</sup> · Robert E. Black<sup>a</sup> · Joanne Katz<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Salud Internacional, Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore, MD, y <sup>b</sup>Departamento de Medicina Neonatal, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, EU

### Resumen

En los países de ingresos bajos y medios (PIBM) nacen cada año 32.4 millones de neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG) y 13.7 millones de neonatos prematuros, de los que 2.8 millones son tanto PEG como prematuros. Estos lactantes que nacen demasiado pequeños o pronto, no sólo experimentan un incremento del riesgo de mortalidad neonatal e infantil, sino también de morbilidad a largo plazo, como enfermedades crónicas durante la edad adulta. Con el objetivo de disminuir estas cargas en todo el mundo, resulta crítico identificar y comprender la epidemiología de los factores de riesgo que contribuyen el nacimiento de lactantes PEG y pretérmino. Como parte del *Child Health Epidemiology Reference Group* se exploraron los factores de riesgo maternos nutricionales y reproductivos asociados con el nacimiento de lactantes PEG y prematuros en los PIBM, entre otros la talla baja en la madre, la edad materna corta o avanzada, la paridad baja o alta, y el intervalo entre nacimientos corto o largo. En este capítulo se destacan los hallazgos y las publicaciones existentes relevantes, y también se resume la información publicada sobre cómo el índice de masa corporal (IMC) bajo o alto y la ganancia ponderal baja durante el embarazo, respectivamente, se asocian con el nacimiento de lactantes PEG o prematuros.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

### Introducción

Los neonatos con peso bajo al nacer (PBN) o los que nacen con un peso inferior a 2 500 g, experimentan riesgos más altos de morbilidad y mortalidad neonatales e infantiles, así como disfunciones a largo plazo, como el

retraso del crecimiento físico y el desarrollo<sup>1</sup> y enfermedad crónica en la edad adulta.<sup>2</sup> Entre los neonatos con PBN están comprendidos aquéllos con peso bajo como consecuencia de un nacimiento demasiado temprano (prematuros), los que nacen muy pequeños (restricción del crecimiento intrauterino, RCIU) o ambas situaciones. El concepto de pequeño para la edad gestacional (PEG), que se define como un neonato con peso al nacer específico para el sexo ubicado por debajo del percentil 10 de una tabla para la edad gestacional específica, se utiliza a menudo como concepto sustitutivo para identificar la RCIU en los neonatos. En los países con ingresos bajos y medios (PIBM), nacen cada año alrededor de 13.7 millones de neonatos prematuros<sup>3</sup> y 32.4 millones de neonatos PEG,<sup>4</sup> de los que 2.8 millones son tanto prematuros como PEG.<sup>4</sup> Los neonatos prematuros PEG tienen el riesgo de mortalidad más alto, con una razón de riesgo (RR) de 16.20 (IC 95%, 10.00 a 26.23) en el periodo neonatal, y de 9.59 (IC 95%, 4.53 a 20.29) durante la infancia, en comparación con los neonatos a término con peso apropiado para la edad gestacional (PAEG; peso por encima del percentil 10 de una tabla de peso al nacer específica para el sexo y la edad gestacional).<sup>5</sup>

Es útil diferenciar a los neonatos con PBN con base en si nacen demasiado pronto o pequeños. Mientras que en los neonatos pretérmino y PEG se aplican ciertas intervenciones preventivas secundarias y terciarias comunes, como la lactancia materna exclusiva y la atención térmica, existe una mayor diferencia en cuanto a las intervenciones preventivas primarias, como consecuencia de algunas exposiciones vinculadas de manera independiente con la prematurez y con ser PEG. Conocer las diferencias epidemiológicas puede ser útil para el diseño de intervenciones para prevenir ambas. Como parte del *Child Health Epidemiology Reference Group* (CHERG), se exploraron los factores de riesgo nutricionales y reproductivos asociados con el neonato PEG y prematuro en los PIBM, entre otros la talla baja materna, la edad materna, la paridad y el intervalo corto entre nacimientos. En este capítulo se destacan los hallazgos y las publicaciones relevantes existentes y también se resume la literatura sobre cómo en que el IMC bajo y alto así como la ganancia ponderal baja durante el embarazo, respectivamente, se asocian con el resultado de neonatos PEG o prematuros.

## **Factores nutricionales**

### *Talla*

El compromiso del crecimiento lineal se considera un indicador de la desnutrición crónica en los niños, y puede tener como consecuencia una talla baja durante la adolescencia y la edad adulta. La talla materna baja puede a su vez determinar o relacionarse con condiciones que dan origen a problemas al nacimiento. Las publicaciones existentes refieren asociaciones sólidas entre la talla materna baja y

la mala evolución obstétrica o neonatal. El *WHO Collaborative Study of Maternal Anthropometry and Pregnancy Outcomes*,<sup>6</sup> un análisis que incluyó la información de 25 estudios de países con ingresos bajos, medios y altos, informó asociaciones estadísticas significativas de la talla baja en la madre con el PBN (razón de momios [RM] 1.7; IC 95%, 1.6 a 1.8), y neonatos PEG (RM 1.9; IC 95%, 1.8 a 2.0) y prematuros (RM 1.2; IC 95%, 1.1 a 1.2), al comparar el quintil más bajo con el más alto de la talla para cada serie de datos. El *Knowledge Synthesis Group* realizó en fecha reciente una revisión sistemática de las publicaciones e identificó relaciones de magnitud muy similar con el PBN (RM 1.81; IC 95%, 1.47 a 2.23) y el nacimiento pretérmino (RM 1.23; IC 95%, 1.11 a 1.37), utilizando la definición de cada estudio para la talla baja. El análisis identificó dos estudios en los que se informó como resultado la RCIU, con una RM ajustada (RMA) de 1.39 (IC 95%, 1.15 a 1.68).<sup>7</sup> Los autores del presente trabajo, como miembros del CHERG, están preparando la publicación de los datos sobre la asociación de la talla baja en la madre y los neonatos PEG o prematuros, utilizando información de 12 estudios prospectivos de cohorte y 23 censos nacionales del *WHO Global Survey on Maternal and Perinatal Health*, realizados en PIBM. Se analizó cada serie de datos mediante variables de exposición y evolución estandarizadas, y se calculó que las mujeres con una talla < 145 cm tenían RR ajustadas (RRa) de 1.79 (IC 95%, 1.63 a 1.97) para la obtención de neonatos a término PEG, de 1.52 (IC 95%, 1.29 a 1.79) para neonatos prematuros con PAEG, y de 2.00 (IC 95%, 1.52 a 2.61) para neonatos prematuros PEG, en comparación con el grupo de referencia con talla  $\geq$  155 cm. Las RR siguieron un patrón dosis-respuesta, que debilitaron las asociaciones para cada evolución al tiempo que se aproximaban las categorías de la talla al grupo de referencia (Kozuki y colaboradores, en revisión). Véase en el Cuadro 1a la comparación entre los hallazgos de los metaanálisis existentes.

La talla baja materna puede influir sobre la obtención de neonatos PEG, al limitar el volumen uterino disponible para el crecimiento fetal.<sup>8</sup> Un estudio informó que las niñas nacidas PEG tienen un volumen uterino menor durante la adolescencia,<sup>9</sup> lo que implica que la talla baja materna pudiera tener efectos intergeneracionales y resultados subsecuentes de neonatos PEG. Kramer y colaboradores,<sup>8</sup> informaron una relación entre la talla baja y la prematurez leve, pero no con la moderada o grave, y emitieron la hipótesis de que la ocupación más temprana de la pelvis pudiera vincularse con el trabajo de parto temprano. La literatura existente sugiere que las exposiciones más importantes para el crecimiento lineal se presentan durante los primeros 1 000 días de la vida, o el periodo fetal más los primeros 2 años de vida. La restricción del crecimiento fetal y la detención del crecimiento durante la niñez temprana se han vinculado como fuertes factores de predicción de la detención del crecimiento en una fase posterior de la vida.<sup>10</sup> De esa manera, se ha hecho énfasis en la administración de macronutrientes y micronutrientes, y la alimentación exclusiva al seno materno durante

**Cuadro 1.** Comparaciones de los hallazgos de los metaanálisis existentes

**a.** Resumen de metaanálisis que estudian la relación entre la talla baja materna y los neonatos PEG o prematuros

Publicación	Exposición/ referencia	PEG	Prematuro
<i>WHO Collaborative Study</i> <sup>6</sup>	Cuartil inferior vs. superior para talla	RMc, 1.9 (1.8 a 2.0)	RMc, 1.2 (1.1 a 1.2)
<i>Knowledge Synthesis Group</i> <sup>7</sup>	Variable según el estudio	RMa, 1.39 (1.15 a 1.68)	RMc, 1.23 (1.11 a 1.37); datos ajustados en su mayoría no son significativos
CHERG [en revisión]	< 145 cm	RRa, 1.77 (1.61 a 1.95)	RRa, 1.44 (1.20 a 1.75)
	145 a < 150 cm	RRa, 1.50 (1.41 a 1.60)	RRa, 1.13 (1.04 a 1.22)
	150 a < 155 cm	RRa, 1.31 (1.26 a 1.36)	RRa, 1.10 (1.02 a 1.18)
	≥ 155 cm (ref.)	Ref.	Ref.

**b.** Resumen de metaanálisis que analizan la relación entre los indicadores de la nutrición aguda y los neonatos PEG o prematuros

	Grupo investigador	Exposición/ referencia	PEG	Prematuro
IMC bajo	<i>WHO Collaborative Study</i> <sup>6</sup>	Cuartil inferior vs. superior del IMC	RMc, 1.8 (1.7 a 2.0)	RMc, 1.3 (1.1 a 1.4)
	<i>Knowledge Synthesis Group</i> <sup>14,16</sup>	Variable según el estudio	RM, 1.81 (1.76 a 1.87)	RRa, 1.29 (1.15 a 1.46)
IMC alto	<i>Knowledge Synthesis Group</i> <sup>18</sup>	Variable según el estudio	RRa, 0.69 (0.63 a 0.76)	RRa, 1.24 (1.13 a 1.37)
Ganancia ponderal escasa durante el embarazo	<i>WHO Collaborative Study</i> <sup>6</sup>	Cuartil inferior vs. superior para la ganancia ponderal, meses 5 a 7 <sup>a</sup>	RMc, 2.7 (1.7 a 4.2)	RMc, 1.6 (1.0 a 2.6)
	<i>Knowledge Synthesis Group</i> <sup>19</sup>	Variable según el estudio	N/A	RR, 1.64; IC 95%, 1.62 a 1.54 (ganancia ponderal total baja). RR, 1.56; IC 95%, 1.26 a 1.94 (ganancia ponderal semanal baja)

<sup>a</sup>También se encuentra disponible en el documento original la cuantificación de la ganancia ponderal tomando como referencia otros meses de la gestación.

este periodo temprano, con el objetivo de limitar la incidencia eventual de la detención del crecimiento. Ahora existe un interés en aumento en la exploración del potencial de intervención durante la niñez, o incluso durante la adolescencia para promover el crecimiento de recuperación.<sup>11</sup>

También resulta importante señalar que las intervenciones no nutricionales podrían mejorar de igual manera el crecimiento lineal; un estudio realizado en Bangladesh sugiere que el embarazo disminuye o incluso detiene del todo el crecimiento lineal de la madre durante y después del embarazo, aunque no hubiera alcanzado su talla final esperada.<sup>12</sup> La postergación del embarazo entre las adolescentes podría ser invaluable para asegurar que las mujeres alcancen su potencial de crecimiento completo. Casanovas y colaboradores,<sup>13</sup> resumen las estrategias para hacer frente a la detención del crecimiento, ya que influyen sobre ella factores como la educación materna, el agua, el saneamiento y la higiene, y la seguridad alimentaria. Para que ocurran cambios poblacionales sostenibles es necesario apreciar las causas inmediatas y distales de la detención del crecimiento.

### *Índice de masa corporal*

El IMC (peso en kilogramos/[talla en metros]<sup>2</sup>) es un índice de peso para la talla, y se considera que un valor bajo revela la desnutrición aguda. La Organización Mundial de la Salud (OMS) determina un intervalo de 18.5 a 25 para el IMC normal, y asigna a las mujeres con IMC < 18.5 al grupo con peso subóptimo. Una revisión sistemática analizó la relación entre el peso materno subóptimo y la obtención de prematuros y con PBN, respectivamente.<sup>14</sup> Si bien la revisión encontró un incremento estadístico significativo del riesgo de nacimiento pretérmino al acumular las asociaciones ajustadas (RR, 1.29; IC 95%, 1.15 a 1.46), un análisis de sensibilidad reveló que no existe alguna asociación significativa entre los cuatro estudios de países en desarrollo de los que provienen los datos (RR, 0.99; IC 95%, 0.67 a 1.45). En las mujeres con peso subóptimo se identificó una relación estadística significativa con el PBN, de una magnitud similar en los países desarrollados y en desarrollo (RR, 1.52; IC 95%, 1.25 a 1.85 para los países en desarrollo). Una revisión sistemática publicada en fecha más reciente analizó los resultados de neonatos PEG, e identificó 10 estudios en los que se informaba una asociación entre el peso materno subóptimo y los neonatos PEG.<sup>15</sup> Informó una RM acumulada de 1.81 (IC 95%, 1.76 a 1.87). Debe señalarse que con las dos revisiones sistemáticas mencionadas se aceptaron distintos valores de referencia de IMC para definir el peso subóptimo, y que las poblaciones de referencia utilizadas para definir a los neonatos PEG difirieron entre estudios. Véanse en el Cuadro 1b las comparaciones entre los metaanálisis existentes.

Las relaciones entre el IMC bajo y la mala evolución neonatal pueden derivar de un vínculo nutricional directo; el consumo calórico limitado pudiera restringir el crecimiento fetal. Sin embargo, también puede operar por otros mecanismos, como las infecciones; la desnutrición es una causa importante de deficien-

cia inmunitaria secundaria,<sup>16</sup> y podría incrementar la susceptibilidad materna a patógenos o infecciones que pudieran determinar el nacimiento pretérmino. El IMC bajo también podría fungir como un marcador sustitutivo de las exposiciones negativas, como el trabajo físico arduo durante el embarazo y el tabaquismo.

Ante la transición epidemiológica que se verifica en muchos PIBM, las consecuencias fetales y neonatales del IMC materno alto adquirirán cada vez más interés. La prevalencia de sobrepeso y obesidad va en aumento en todo el mundo, incluidos los PIBM, que en África las tasas alcanzan más de 40%, y las de América y el Caribe más de 70%.<sup>17</sup> Una revisión sistemática informó que las mujeres con sobrepeso u obesidad mostraban un riesgo similar o protector contra el PBN y la obtención de neonatos PEG, en comparación con sus contrapartes con IMC normal. Sin embargo, experimentaban un riesgo más alto de otros resultados neonatales adversos, como el parto pretérmino (RR, 1.24; IC 95%, 1.13 a 1.37),<sup>18</sup> neonatos grandes para la edad gestacional (por encima del percentil 90 para el peso al nacer para una edad gestacional específica; mujeres con sobrepeso: RR, 1.53; IC 95%, 1.44 a 1.63; mujeres con obesidad: RR, 2.08; IC 95%, 1.95 a 2.23), macrosomía (RR, 1.67; IC 95%, 1.42 a 1.97), y sobrepeso u obesidad subsecuente en la descendencia (sobrepeso: RR, 1.95; IC 95%, 1.77 a 2.13; obesidad: RR, 3.23; IC 95%, 2.39 a 4.37).<sup>15</sup>

### *Ganancia ponderal durante el embarazo*

La ganancia ponderal baja durante el embarazo es otro indicador de desnutrición aguda. Han y colaboradores,<sup>19</sup> informaron en un metaanálisis que tanto la ganancia ponderal total baja durante el embarazo como la ganancia ponderal semanal baja se relacionan con un mayor riesgo de nacimiento pretérmino (total: RR, 1.64; IC 95%, 1.62 a 1.54; semanal: RR, 1.56; IC 95%, 1.26 a 1.94). No obstante, existe gran heterogeneidad en las publicaciones en torno a la definición de la ganancia ponderal baja y también en cuanto a si en cada estudio se tomó en consideración el IMC de la madre antes del embarazo para determinar la ganancia ponderal apropiada durante la gestación. El metaanálisis recurrió a los valores de referencia de exposición definidos por los estudios originales, y por lo tanto no estaban estandarizados. La información del *WHO Collaborative Study of Maternal Anthropometry and Pregnancy Outcomes*, que analizó las curvas de ganancia ponderal respecto del peso al nacer y a partir de los grupos de países de los que derivaban los datos, mostró un incremento del riesgo de PBN y RCIU, pero identificó asociaciones inconsistentes con la prematuridad, al compararla con las mujeres ubicadas en los cuartiles de ganancia ponderal más baja y más alta.<sup>6</sup>

Al atender la desnutrición aguda durante el embarazo, es importante tener cautela por las consecuencias potenciales del incremento del tamaño fetal tras la administración de complementos proteicoenergéticos a la madre. En un estudio realizado en regiones rurales de Nepal, Lee y colaboradores,<sup>20</sup>

**Cuadro 2.** Relaciones entre paridad/edad y los neonatos PEG y prematuros

Categoría de edad/paridad	Resultados de nacimientos PEG y prematuros		
	A término PEG	Prematuro con PAEG	Prematuro PEG
Nulípara, edad < 18	2.02 (1.76 a 2.31)	1.92 (1.69 a 2.17)	3.16 (2.31 a 4.34)
Nulípara, edad 18 a < 35	1.46 (1.30 a 1.63)	1.22 (1.05 a 1.42)	1.98 (1.55 a 2.54)
Paridad 1 a 2, edad 18 a < 35	ref.	ref.	ref.
Paridad ≥ 3, edad 18 a < 35		1.19 (1.01 a 1.40)	
Paridad ≥ 3, edad ≥ 35		1.37 (1.10 a 1.72)	1.62 (1.27 a 2.05)

Datos de Kozuki, *et al.*<sup>22</sup> Las cifras corresponden a la razón de momios ajustada. PAEG, peso adecuado para la edad gestacional; ref., grupo de referencia (a término con PAEG).

informaron tasas más altas de asfixia neonatal en los hijos de mujeres con talla < 145 cm (RRa, 1.5; IC 95%, 1.1 a 2.0) y un riesgo en particular alto entre los neonatos con peso superior a 3 300 g, también nacidos de mujeres < 145 cm (RRa, 3.8; IC 95%, 2.2 a 6.5). Estos datos resaltan los problemas potenciales en el sur de Asia, una región con tasas de detención del crecimiento materno elevadas. Al tiempo que se incrementa el tamaño del feto pudieran elevarse las tasas de desproporción cefalopélvica y de parto distócico. Una revisión sistemática reciente informó incrementos estadísticos significativos del peso al nacer sin aumento del riesgo de la mortalidad neonatal y de la mortinatalidad tras la administración de complementos proteicoalóricos a la madre, pero la revisión sólo incluyó un estudio del sur de Asia, donde la talla baja sería un problema central.<sup>21</sup>

## Factores de riesgo reproductivo

### *Edad y paridad de la madre*

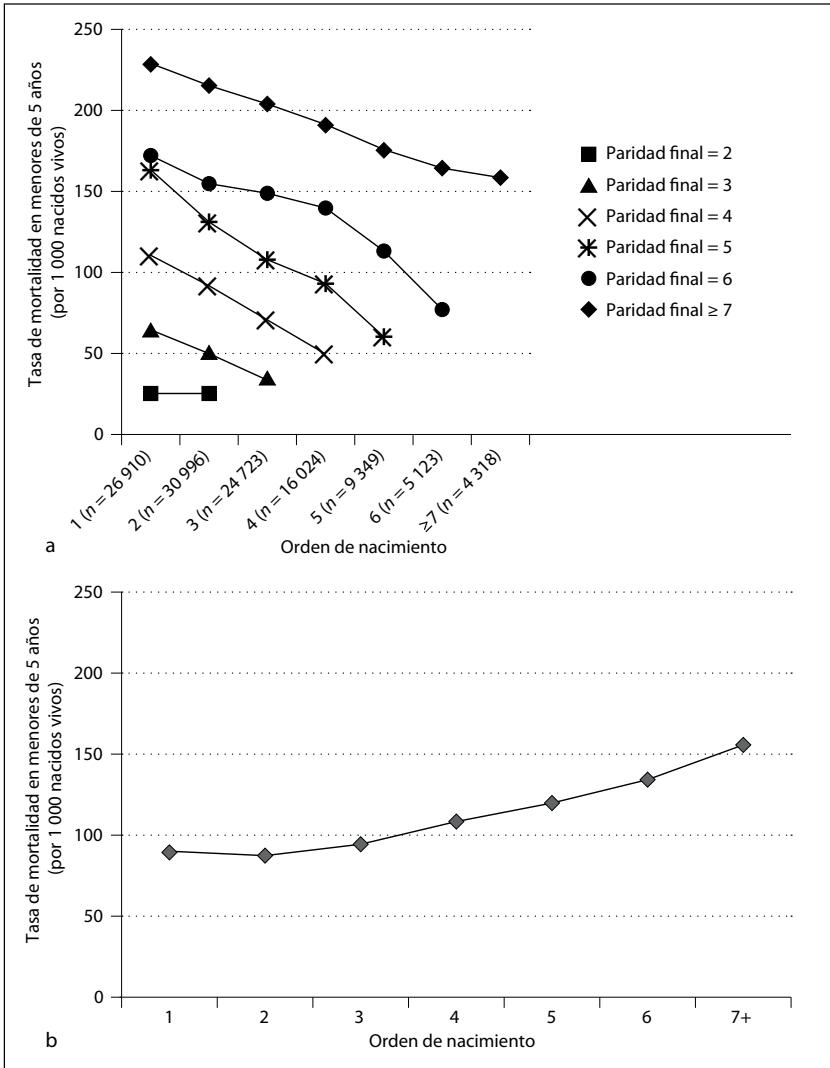
El equipo de los autores publicó un metaanálisis de 14 estudios sobre PIBM, en el que se analiza la relación entre la edad y la paridad de la madre con el resultado de neonatos PEG o prematuros.<sup>22</sup> Se estandarizaron las definiciones de exposición en cada serie de datos antes de acumularlos, mediante la generación de categorías de exposición que hacían corresponder a las categorías de la edad materna con las de paridad. Se generaron combinaciones entre grupos de edad < 18, de 18 a < 35, o ≥ 35 años con paridad de 0, 1 a 2, o ≥ 3, utilizando como grupo de referencia al de edad de 18 a < 35 años con paridad de 1 a 2. Esto permitió diferenciar de mejor manera el impacto de la edad corta o avanzada y la paridad nula o elevada sobre la evolución neonatal, en lugar de depender del control estadístico. Se encontró que las mujeres nulíparas con edad < 18 años tenían el riesgo más alto de tener neonatos PEG y prematuros, al compararlas con la categoría de referencia (edad 18 a < 35 años y paridad 1 a 2; Cuadro 2). Las mujeres nulíparas de 18 a < 35 años tuvieron un riesgo mayor de tener neonatos PEG, pero no prematuros, lo

que implica que es probable que la edad corta sea la que determine la prematuridad. Las mujeres con paridad  $\geq 3$  mostraron un incremento del riesgo de nacimiento pretérmino (en los grupos de edad de 18 a  $< 35$  y  $\geq 35$  años), con una magnitud de riesgo ligeramente superior en el grupo de mayor edad. No se identificó algún impacto de la edad avanzada o la paridad alta sobre tener neonatos PEG. Una revisión sistemática que analizó la paridad identificó en forma similar un aumento del riesgo de tener de neonatos PEG, sin aumento del riesgo de prematuridad entre las mujeres nulíparas. Sin embargo, en contraste con los hallazgos del presente estudio, no identificó un incremento del riesgo de nacimiento pretérmino en relación con la paridad alta.<sup>23</sup> No ajustaron las RR para la edad u otros factores.

La relación entre la edad corta y la evolución neonatal adversa pudiera tener numerosos mecanismos biológicos. La madre pudiera haber experimentado un crecimiento físico incompleto antes del embarazo, lo que determina una talla y dimensiones pélvicas menores, que limitarían el crecimiento fetal. La carga dual del crecimiento (de la madre adolescente y el feto) pudiera ejercer una presión nutricional; en la región rural de Nepal, se identificó una disminución mayor del braquial durante el embarazo en mujeres adolescentes, en comparación con sus contrapartes de mayor edad.<sup>24</sup> La edad corta también pudiera servir como marcador sustituto de la condición socioeconómica baja y la desnutrición; las publicaciones sugieren que al hacer ajustes por la condición socioeconómica se logra una atenuación importante de las relaciones entre la edad materna corta y los resultados adversos.<sup>25</sup> Entre las mujeres con edad avanzada, existe una intensificación del riesgo de anomalías congénitas y también de morbilidad materna, que pudiera vincularse con el nacimiento pretérmino (diabetes gestacional, preeclampsia o eclampsia, etc.).

Cualquier asociación informada entre la paridad alta y los neonatos PEG o prematuros pudiera derivar en parte, si no completamente, de factores de confusión residuales. Características correlacionadas con la paridad alta pudieran no controlarse lo suficiente mediante ajuste estadístico en las publicaciones existentes y, así, pudieran no constituir un mecanismo biológico que determinara esta asociación. Un estudio en el que se utilizan los datos de los *Demographic and Health Surveys* (DHS) encontró que al analizar las tasas de mortalidad infantil para todos los nacimientos de las mujeres con un mismo número de partos finales (el número final de hijos de una madre), no se observó algún incremento claro de la tasa de mortalidad a la par del incremento del orden de nacimiento.<sup>26</sup> Además, al aumentar el orden de nacimiento, los hijos de mujeres con más partos finales tenían de manera constante un mayor riesgo de mortalidad que los hijos de quienes tenían un número de partos finales bajo. Como ejemplo, la Figura 1a muestra las tasas aproximadas de mortalidad en niños menores de 5 años de acuerdo con su orden de nacimiento, clasificadas según el número de partos finales de la madre, utilizando datos del DHS más reciente de la India. En estas curvas (estratificación con base en cada número de partos finales de la madre), no se observa algún incremento de la tasa de mortalidad al tiempo que aumenta





**Figura 1. a.** Tasas crudas de mortalidad en menores de 5 años, estratificadas con base en la paridad final de la madre y el orden de nacimiento; India DHS (2005 a 2006). Figura reproducida de Kozuki, *et al.*<sup>26</sup> **b.** Misma información de **a**, sin estratificación por paridad y orden de nacimiento, India DHS (2005 a 2006).

el orden de nacimiento. La Figura 1b muestra la misma información, pero sin la estratificación a partir del número de partos finales de la madre. En esa gráfica, se aprecia el “efecto de la paridad”. El estudio concluye que sólo aparece en caso de que se incremente la mortalidad infantil junto con la paridad, ya que una mayor

proporción de niños con un orden de nacimiento creciente se encuentra representada en las madres con exposiciones negativas correlacionadas con la paridad alta. Por lo tanto, pudieran no ser los mecanismos biológicos sino otros factores los que determinan la relación entre la paridad y la evolución deficiente del neonato o el niño.

### *Intervalo entre nacimientos*

Varios metaanálisis han informado un incremento del riesgo de obtención de neonatos PEG y prematuros cuando existe un intervalo entre nacimientos corto, aunque existe una variación importante de las definiciones de exposición utilizadas en estos análisis. En el metaanálisis de los autores de este trabajo, en el que se utilizaron cinco series de datos obtenidos en países en desarrollo, con exposiciones y evoluciones estandarizadas, se calcularon una RMa de 1.51 (IC 95%, 1.31 a 1.75) para neonatos PEG y RMa de 1.58 (IC 95%, 1.19 a 2.10) para prematuros, al comparar los intervalos entre nacimientos (tiempo transcurrido entre el nacimiento previo y el del neonato que se analiza) < 18 meses con un valor de referencia de 24 a < 36 meses.<sup>27</sup> En una revisión sistemática, Conde-Agudelo y colaboradores,<sup>28</sup> informaron una RMa de 1.26 (IC 95%, 1.18 a 1.33) para neonatos PEG y de 1.40 (IC 95%, 1.24 a 1.58) para prematuros, utilizando un intervalo intergenésico (IIG; tiempo transcurrido entre el nacimiento del hijo previo y la concepción del neonato en estudio) < 6 meses, en comparación con uno de referencia de 18 a < 24 meses. Los intervalos largos mostraban resultados menos consistentes; el metaanálisis de los autores reveló una asociación débil pero significativa entre un intervalo entre nacimientos  $\geq 60$  meses y los neonatos PEG, pero no prematuros, en tanto Conde-Agudelo y colaboradores,<sup>28</sup> informaron relaciones significativas más sólidas tanto con los neonatos PEG como los prematuros, utilizando un valor de referencia  $\geq 60$  meses para el IIG. En un análisis independiente, los autores del presente estudio informaron que el efecto de los intervalos cortos entre nacimientos sobre los resultados infantiles adversos pudiera recibir influencia de la frecuencia con que ocurren estos intervalos breves en cada mujer. Se señala que, si bien todos los intervalos cortos entre nacimientos generan un aumento discreto del riesgo de mortalidad neonatal e infantil, el intervalo corto entre nacimientos en gestaciones posteriores determinaba un riesgo más alto.<sup>29</sup> Esto podría derivar ya sea de la modificación del efecto entre los intervalos de nacimiento cortos y la paridad elevada (lo que respalda la hipótesis de la depleción materna), o bien podría ser que las mujeres con características relacionadas con la fertilidad alta (p. ej., condición socioeconómica baja, desnutrición) pudieran no ser capaces de hacer frente a la carga nutricional o fisiológica de los embarazos repetidos con intervalos cortos entre nacimientos.

Es difícil considerar el intervalo entre nacimientos como una exposición, en particular al usar datos obtenidos en ámbitos con bajos recursos. El IIG es la medida preferida de la exposición, y no el intervalo entre nacimientos, ya

que la duración de la segunda gestación contribuye al intervalo en el segundo caso. Por ejemplo, un nacimiento pretérmino en el segundo embarazo de un intervalo pudiera hacer que el IIG pareciera breve de manera arbitraria. Sin embargo, es difícil contar con una medida apropiada del IIG sin un fechado ecográfico, para tener una lectura precisa del momento de la concepción. También es difícil determinar la mejor manera de analizar los abortos espontáneos y los óbitos fetales tempranos en relación con estos intervalos, eventos que no pudieran imponer una carga tan intensa para la madre como un embarazo completo, pero no más que no haber concebido en absoluto. Los intervalos prolongados entre nacimientos pudieran resultar de la planeación familiar consciente, o en vez de ello deberse a la infertilidad o a otras exposiciones de salud negativas. La incapacidad para diferenciar estos mecanismos que contribuyen a la duración de un intervalo entre nacimientos dificulta integrar conclusiones relativas a su impacto sobre los resultados neonatales.

## **Conclusión**

Cada año nacen en los PIBM 32.4 millones de neonatos PEG y 12.1 millones de prematuros. Estos neonatos experimentan un incremento del riesgo de complicaciones de salud a corto y largo plazo; por ejemplo, quienes nacen demasiado pequeños y pronto tienen un incremento del riesgo de mortalidad neonatal de 16 veces, en comparación con sus contrapartes a término y con tamaño apropiado.<sup>5</sup> Conocer los mecanismos causales que determinan el nacimiento de niños PEG y prematuros resulta crítico para limitar estas evoluciones adversas de salud. La literatura existente destaca diversas exposiciones nutricionales y reproductivas asociadas con la salud y el nacimiento de niños PEG y prematuros. Existen intervenciones que han mostrado ser eficaces para la limitación de estos resultados, pero por lo general existe menos evidencia de su efectividad. La desnutrición crónica pudiera hacer necesaria una intervención intergeneracional, y las consecuencias potenciales del incremento del tamaño fetal necesitan tomarse en consideración al atender la desnutrición aguda. Si bien la planeación familiar puede limitar los efectos adversos del embarazo precoz, el mayor acceso a los anticonceptivos modifica la edad al primer parto, el factor de riesgo de salud reproductiva menos importante.<sup>30</sup> Esto sugiere la necesidad de más investigación sobre cómo incrementar al máximo la efectividad de las intervenciones conocidas con base en la evidencia, pero también de descubrir intervenciones nuevas y eficaces, que tomen en consideración los mecanismos causales independientes y compartidos que operan para el nacimiento de neonatos PEG y prematuros.

## **Declaración de conflictos de interés**

Los autores declaran que no existen conflictos de interés financieros o de otro tipo en relación con el contenido de este capítulo.

## Referencias

- 1 Boulet SL, Schieve LA, Boyle CA: Birth weight and health and developmental outcomes in US children, 1997–2005. *Matern Child Health J* 2011;15:836–844.
- 2 Barker D: *The Fetal and Infant Origins of Adult Disease*. London, BMJ Books, 1992.
- 3 Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al: National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012;379:2162–2172.
- 4 Lee ACC, Katz J, Blencowe H, et al: National and regional estimates of term and preterm babies born small for gestational age in 138 low-income and middle-income countries in 2010. *Lancet Global Health* 2013;1:e26–e36.
- 5 Katz J, Lee AC, Kozuki N, et al: Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013;382:417–425.
- 6 A WHO collaborative study of maternal anthropometry and pregnancy outcomes. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57:1–15.
- 7 Han Z, Lutsiv O, Mulla S, et al: Maternal height and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and metaanalyses. *J Obstet Gynaecol Can* 2012;34:721–746.
- 8 Kramer MS, McLean FH, Eason EL, et al: Maternal nutrition and spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 1992;136:574–583.
- 9 Ibanez L, Potau N, Enriquez G, et al: Reduced uterine and ovarian size in adolescent girls born small for gestational age. *Pediatr Res* 2000;47:575–577.
- 10 Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, et al: Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol* 2013;42:1340–1355.
- 11 Prentice AM, Ward KA, Goldberg GR, et al: Critical windows for nutritional interventions against stunting. *Am J Clin Nutr* 2013;97:911–918.
- 12 Rah JH, Christian P, Shamim AA, et al: Pregnancy and lactation hinder growth and nutritional status of adolescent girls in rural Bangladesh. *J Nutr* 2008;138:1505–1511.
- 13 Casanovas Mdel C, Lutter CK, Man-gasaryan N, et al: Multi-sectoral interventions for healthy growth. *Matern Child Nutr* 2013;9(suppl 2):46–57.
- 14 Han Z, Mulla S, Beyene J, et al: Maternal underweight and the risk of preterm birth and low birth weight: a systematic review and meta-analyses. *Int J Epidemiol* 2011; 40: 65–101.
- 15 Yu Z, Han S, Zhu J, et al: Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e61627.
- 16 Schaible UE, Kaufmann SH: Malnutrition and infection: complex mechanisms and global impacts. *PLoS Med* 2007;4:e115.
- 17 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.

- 18 McDonald SD, Han Z, Mulla S, et al: Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2010;341:c3428.
- 19 Han Z, Lutsiv O, Mulla S, et al: Low gestational weight gain and the risk of preterm birth and low birthweight: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011;90:935–954.
- 20 Lee AC, Darmstadt GL, Khatri SK, et al: Maternal-fetal disproportion and birth asphyxia in rural Sarlahi, Nepal. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:616–623.
- 21 Imdad A, Bhutta ZA: Maternal nutrition and birth outcomes: effect of balanced proteinenergy supplementation. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26(suppl 1):178–190.
- 22 Kozuki N, Lee AC, Vogel J, et al: The associations of parity and maternal age with smallfor-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13(suppl 3):S2.
- 23 Shah PS, Knowledge Synthesis Group on Determinants of LBWPTb: Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89:862–875.
- 24 Katz J, Khatri SK, LeClerq SC, et al: The post-partum mid-upper arm circumference of adolescents is reduced by pregnancy in rural Nepal. *Matern Child Nutr* 2010; 6: 287–295.
- 25 Markovitz BP, Cook R, Flick LH, et al: Socioeconomic factors and adolescent pregnancy outcomes: distinctions between neonatal and post-neonatal deaths? *BMC Public Health* 2005;5:79.
- 26 Kozuki N, Sonneveldt E, Walker N: Residual confounding explains the association between high parity and child mortality. *BMC Public Health* 2013;13(suppl 3):S5.
- 27 Kozuki N, Lee AC, Silveria M, et al: The associations of birth intervals with small-for-gestational-age, preterm, and neonatal and infant mortality: a meta-analysis. *BMC Public Health* 2013;13(suppl 3):S3.
- 28 Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Kafury-Goeta AC: Birth spacing and risk of adverse perinatal outcomes: a meta-analysis. *JAMA* 2006;295:1809–1823.
- 29 Kozuki N, Walker N: Exploring the association between short/long preceding birth intervals and child mortality: using reference birth interval children of the same mother as comparison. *BMC Public Health* 2013;13(suppl 3):S6.
- 30 Stover J, Ross J: Changes in the distribution of high-risk births associated with changes in contraceptive prevalence. *BMC Public Health* 2013;13(suppl 3):S4.

# **Prevención de la restricción del crecimiento intrauterino y el nacimiento pretérmino mediante el tratamiento antibiótico empírico en mujeres embarazadas: revisión de las publicaciones**

*Per Ashorn, Hanna Vanhala, Outi Pakarinen, Ulla Ashorn  
y Ayesha De Costa*

## **Introducción**

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y el nacimiento pretérmino (NP) generan gran parte de la mortalidad, la morbilidad y los problemas del desarrollo infantil en el mundo. Entre los numerosos factores de riesgo para estas condiciones, las infecciones maternas se han identificado de manera más consistente.<sup>1,2</sup> Debido a que se asume que las infecciones desempeñan un papel causal, ha existido gran interés en el estudio de la eficacia del tratamiento empírico o específico en las mujeres embarazadas, utilizando agentes antimicrobianos como medio para promover el crecimiento fetal y prevenir el NP. En las regiones en las que el paludismo es endémico, en particular en el África subsahariana, el tratamiento profiláctico de la enfermedad en la mujer embarazada ha resultado beneficioso en este sentido,<sup>3</sup> pero la información derivada de estudios con medicamentos antibacterianos ha generado resultados más contradictorios. Se llevó a cabo una búsqueda y una revisión sistemática de las publicaciones, con el objetivo de resumir la información existente en cuanto al tratamiento antibiótico empírico en las mujeres embarazadas, y para identificar los factores de predicción de su eficacia para la prevención del NP o la RCIU.

## **Métodos**

Se llevó a cabo una búsqueda computada de estudios clínicos en la base de datos MEDLINE® de Ovid (1946 a febrero de 2014). Se hicieron búsquedas tanto en los encabezados temáticos como en las palabras clave correspondientes relacionadas con embarazo, nacimiento pretérmino, peso al nacer, crecimiento fetal y fármacos antimicrobianos.

Se incluyeron estudios clínicos controlados y aleatorizados en los que se comparó el tratamiento temprano con antibióticos orales o inyectables

de amplio espectro en la mujer embarazada asintomática, y que hubieran cuantificado el peso al nacer o la duración del embarazo como medidas de la evolución. Los antibióticos que contaban con actividad antimicrobiana tanto contra bacterias gramnegativas como grampositivas, aerobias y anaerobias, se consideraron de amplio espectro. El tratamiento temprano se definió como aquél iniciado antes de las 32 semanas de gestación, considerándose asintomáticas a las participantes que carecían de signos de enfermedad aguda o parto inminente en el momento de la inclusión.

## Resultados

De los artículos 374 artículos identificados al inicio, se seleccionaron 14 estudios clínicos para revisión. El total de participantes en estos estudios clínicos fue de 15 787. Seis estudios se llevaron a cabo en el África subsahariana (10 790 participantes), dos en la India, cinco en Estados Unidos y uno en el Reino Unido. El mecanismo que se asumió llevó a una mejoría en los resultados fue casi en todos los casos un efecto del tratamiento antibiótico sobre las infecciones del aparato reproductivo materno, la vaginosis bacteriana o la corioamnionitis. Los regímenes antibióticos probados estuvieron integrados por eritromicina sola, eritromicina más metronidazol, eritromicina más cefalexina, clindamicina, ceftriaxona, cefetamet-pivoxil, azitromicina más cefixima más metronidazol, y azitromicina sola.

De los seis estudios realizados en África, todos, excepto uno, informaron un efecto positivo sobre el peso al nacer, la duración del embarazo o ambos. Todos estos estudios clínicos analizaron un régimen antibiótico de amplio espectro, es decir, azitromicina, cefalosporina de tercera generación, una combinación de ellas o una combinación de eritromicina y metronidazol (Cuadro 1). El único estudio clínico donde no se identificó algún efecto se llevó a cabo en Malawi, y analizó el efecto de la azitromicina combinada con un régimen profiláctico quizás insuficiente contra el paludismo. Dos estudios realizados en la India sugirieron que la intervención careció de efecto, y los estudios clínicos realizados en Estados Unidos o Europa tuvieron tanto hallazgos positivos como negativos.

## Discusión

En casi todos los informes, se asumió que los antibióticos mejoraron el resultado de nacimiento al actuar sobre las infecciones o la colonización bacteriana en el aparato reproductor materno. Sin embargo, la diseminación local es sólo uno de los mecanismos patogénicos asociados con la infección que determina un resultado adverso al nacimiento. Dos vías alternativas son la diseminación hematógena de las bacterias a partir de otro sitio del organismo, y la respuesta inflamatoria sistémica que puede determinar el NP y la RCIU mediante numerosos procesos.<sup>4,5</sup>

**Cuadro 1.** Resumen de características y hallazgos de los estudios clínicos realizados en el África subsahariana

Primer autor	Ubicación	Intervención	Control	Efecto sobre el peso al nacer/PBN	Efecto sobre la DG/% NP
Temmerman, 1995	Nairobi, Kenia (n = 400)	Ceftriaxona	Placebo	Significativo	Nulo
Gichangi, 1997	Nairobi, Kenia (n = 320)	Cefetamet-pivoxil	Placebo	Significativo	Tendencia
Gray, 2001	Rakai, Uganda (n = 4 020)	Azitromicina + cefixima + metronidazol	Vitaminas en dosis bajas	Significativo	Tendencia
Goldenberg, 2006	Zambia, Tanzania, Malawi (n = 2 433)	Metronidazol + eritromicina	Placebo	VIH (-): nulo VIH (+): nulo	VIH (-): significativo VIH (+): nulo
van den Broek, 2009	Malawi del Sur (n = 2 297)	Azitromicina	Placebo	Nulo	Nulo
Luntamo, 2010	Mangochi, Malawi (n = 1 320)	Azitromicina	Placebo	Significativo	Significativo

PBN, peso bajo al nacer; DG, duración de la gestación; NP, parto pretérmino.

Se concluye que el tratamiento antimicrobiano empírico en la mujer embarazada puede mejorar los resultados del nacimiento en algunos contextos, pero no en todos. Resulta más probable lograr algún efecto si la intervención tiene como objetivo las infecciones maternas en general, y no sólo aquéllas del aparato reproductor. Otra condición previa es que una fracción elevada de casos de RCIU y NP en la población objetivo pueda atribuirse a una etiología infecciosa.<sup>2</sup> Esta situación es más frecuente en el África subsahariana que en Asia, Estados Unidos o Europa.

## Referencias

- 1 Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A: Intrauterine growth restriction – etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol* 2005;20:301–322.
- 2 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008;371:75–84.
- 3 Kayentao K, Garner P, van Eijk A-M, et al: Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs. 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309: 594–604.
- 4 Oliver RS, Lamont RF: Infection and antibiotics in the aetiology, prediction and prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol* 2013;33:768–775.
- 5 Klasing KC, Johnstone BJ: Monokines in growth and development. *Poult Sci* 1991; 10:1781–1789.



Embleton ND, Katz J, Ziegler EE (eds): Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 81, pp 37–50, (DOI: 10.1159/000365802) Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG., Basel, © 2015

---

## **Prevención de la restricción del crecimiento intrauterino y el nacimiento pretérmino mediante el tratamiento antibiótico empírico en mujeres embarazadas: revisión de las publicaciones**

Per Ashorn<sup>a,b</sup> • Hanna Vanhala<sup>a</sup> • Outi Pakarinen<sup>a</sup>

Ulla Ashorn<sup>a</sup> • Ayesha De Costaa,<sup>a,c</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Salud Internacional, University of Tampere School of Medicine, y <sup>b</sup>Departamento de Pediatría, Tampere University Hospital, Tampere, Finlandia; <sup>c</sup>División de Salud Global, Karolinska Institutet, Estocolmo, Suecia

---

### **Resumen**

La restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y el nacimiento pretérmino (NP) generan gran parte de la mortalidad, la morbilidad y los problemas del desarrollo infantil en el mundo. Entre los numerosos factores de riesgo para estas condiciones, las infecciones maternas han sido las identificadas con más constancia. El objetivo fue estudiar si el tratamiento antibiótico empírico en la mujer embarazada, antes de la presentación de signos de inicio del trabajo de parto, permitiría promover el crecimiento fetal y reducir la incidencia de NP o peso bajo al nacer (PBN). En una búsqueda sistemática de las publicaciones se identificaron 14 estudios clínicos con calidad suficiente. Ocho concluían que existe un efecto positivo sobre una o ambas condiciones, sin haber identificado los otros una asociación de este tipo. Los estudios clínicos que informaron algún efecto de manera característica se habían llevado a cabo en el África subsahariana (seis estudios clínicos) y con los antibióticos de más amplio espectro, en tanto la información que provenie de India (dos estudios) sugerían que la intervención carecía de efecto; los estudios provenientes de Estados Unidos (cinco estudios) o Europa (un estudio) tuvieron hallazgos positivos y negativos. Se concluyó que un tratamiento antimicrobiano empírico elegido de manera apropiada para la mujer embarazada, que tenga como blanco las infecciones del aparato reproductor, pero también otras infecciones maternas como el paludismo, otras enfermedades parasitarias, las infecciones cutáneas y la periodontitis, puede favorecer, en contextos específicos, el crecimiento fetal y reducir la incidencia de NP y PBN.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

## Introducción

En todo el mundo, se calcula que 20 millones de neonatos presentan PBN cada año, lo que contribuye a cerca de 10 a 15% de la mortalidad mundial de niños menores de 5 años, y genera gran parte de la morbilidad y los defectos del desarrollo durante la niñez.<sup>1-4</sup> Existen dos factores que determinan el tamaño al nacer: la velocidad de crecimiento durante el periodo fetal y la duración del embarazo. Así, el PBN pudiera derivar ya sea de la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), el parto pretérmino o ambos. Mientras los mecanismos moleculares precisos que determinan el inicio del trabajo de parto prematuro o la restricción del crecimiento fetal se desconocen en gran medida, se han identificado varios factores de riesgo para ambas condiciones.<sup>5,6</sup> Estos factores a menudo se han clasificado en afecciones maternas (p. ej., genética, condición nutricional o enfermedad crónica en la madre), patología placentaria (p. ej., inserción desfavorable en el útero o vascularización anómala), características del feto (p. ej., aberración genética), u otros factores ambientales o de otros tipos (tabaquismo, gran altitud, otros). De todos los factores, las infecciones maternas o fetales, en particular las del aparato reproductor, la placenta o las membranas amnióticas, se han relacionado de manera más consistente tanto con el NP como con la RCIU.<sup>5,6</sup>

Debido al papel causal potencial de las infecciones, ha existido gran interés en el estudio de la eficacia de los tratamientos empíricos o específicos en la mujer embarazada, que utilizan fármacos antimicrobianos como medio para promover el crecimiento fetal y prevenir el NP. En regiones en las que el paludismo es endémico, en particular en África subsahariana, el tratamiento profiláctico intermitente contra esta enfermedad durante el embarazo, de hecho, ha probado ser benéfico en este sentido,<sup>7</sup> y la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda ahora su administración regular en regiones de África con transmisión moderada o alta de paludismo.<sup>8</sup> Los resultados derivados de estudios con fármacos antimicrobianos que tienen como objetivo resolver las infecciones del aparato reproductor o las membranas amnióticas, o la vaginosis bacteriana, han generado resultados más contradictorios. Los autores de la única revisión Cochrane sistemática informada, publicada en 2002, encontraron que la profilaxia antibiótica durante el segundo o el tercer trimestre parecía reducir el riesgo de rotura prematura de membranas y también de NP entre las mujeres con vaginosis bacteriana. Sin embargo, los autores también señalaron una escasez general de datos y una posibilidad sustancial de sesgo de seguimiento en los estudios reportados. Por lo tanto, consideraron que los datos eran insuficientes para recomendar el uso rutinario de antibióticos durante el embarazo.<sup>9</sup>

Posterior al informe Cochrane 2002, se han publicado diversos estudios clínicos, algunos de los cuales informaron un efecto positivo sobre la evolución del parto, en tanto otros no identificaron ninguna asociación. Los autores de una segunda revisión sistemática y un metaanálisis realizado en 2011, sólo se con-

centraron en el uso del antibiótico clindamicina en mujeres con vaginosis bacteriana y concluyeron que tenía un impacto positivo, pero hicieron énfasis en que el efecto sólo se hacía evidente si la población en estudio tenía la infección estudiada, si el tratamiento se administraba con oportunidad suficiente, si el compuesto seleccionado tenía un espectro antimicrobiano favorable y si la vía de administración facilitaba la distribución sistémica del fármaco en el hospedero.<sup>10</sup> Se determinó que tales condiciones eran plausibles y se decidió resumir el conocimiento existente en cuanto al papel potencial del tratamiento antibiótico empírico en la mujer embarazada, para la prevención de la RCIU o el NP, mediante la aplicación de los mismos criterios. De esta manera, se llevó a cabo una revisión de la literatura, para identificar estudios clínicos publicados que cuantifican el peso al nacer o la duración del embarazo como resultados, y en los que las mujeres embarazadas recibían tratamiento con antibióticos de amplio espectro por vía oral o en formulación inyectable, antes de que se hicieran evidentes los signos de trabajo de parto. Este informe resume los hallazgos de la revisión de las publicaciones.

## **Métodos**

Se realizó una búsqueda computada en la base de datos MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations de Ovid (1946 a febrero de 2014), que incluye publicaciones internacionales sobre biomedicina, al igual que los campos de salud relacionados y las ciencias biológicas y físicas, las humanidades y la ciencia de la información en lo relativo a la medicina y la atención de la salud. La base de datos también incluye registros PubMed que no pertenecen a MEDLINE. Tres autores (P. A., O. P. y H. V.) aprobaron la estrategia de búsqueda. Se hicieron búsquedas tanto de los encabezados temáticos como de las palabras clave correspondientes relacionadas con el embarazo, nacimiento pretérmino, peso al nacer, crecimiento fetal y fármacos antimicrobianos. La búsqueda se limitó a los estudios clínicos. No se aplicaron restricciones de idioma.

Se incluyeron estudios clínicos aleatorizados en los que se comparó el tratamiento temprano con antibióticos de amplio espectro de la mujer embarazada asintomática, antes de que presentara algún signo de trabajo de parto. Sólo se incluyeron los estudios que perseguían de manera primordial la promoción del crecimiento fetal o la prolongación de la gestación, es decir, se excluyeron aquéllos que analizaron, por ejemplo, sólo la resolución de una infección o un cambio de la colonización. Los antibióticos que contaban con actividad antimicrobiana tanto contra bacterias aerobias y anaerobias, como gramnegativas y grampositivas, se consideraron de amplio espectro. El tratamiento temprano se definió como aquél iniciado antes de las 32 semanas de gestación, y se consideró asintomática a la participante que no manifestaba signos de enfermedad aguda o parto inminente en el momento de la inclusión. Otro criterio de inclusión fue la administración oral o intra-

venosa de los antibióticos y el uso de un grupo control sin tratamiento antibiótico empírico, excepto por una posible profilaxia contra el paludismo.

Los resultados primarios de interés fueron la media del peso al nacer y la duración promedio de la gestación. Entre los resultados secundarios se encontraron la incidencia del PBN y el NP. Sólo en un estudio se informó la longitud del neonato, y la proporción de neonatos pequeños para la edad gestacional no se informó. Así, estas variables no se utilizaron como indicadores de evolución.

Dos autores (H. V. y O. P.) revisaron de manera independiente los títulos y los resúmenes de todos los artículos conseguidos, sin cegamiento en cuanto a la información de los autores. Excluyeron o incluyeron artículos con base en los criterios preestablecidos antes descritos. Después de dos valoraciones independientes, los revisores compararon sus resultados, y llegaron a un acuerdo mediante discusión y reevaluación. De todos los artículos que fueron elegibles se obtuvieron copias completas del texto. Una vez evaluado el texto completo y tras una discusión de consenso, eligieron los artículos que debían incluirse en la revisión. Si se utilizaba la misma información en varias publicaciones, elegían el estudio que contaba con las medidas más apropiadas para el resultado primario.

Para determinar la calidad del estudio, se recurrió a una modificación del instrumento para valoración de calidad desarrollado por Lamont y colaboradores.<sup>10</sup> Con esta herramienta, se evaluaron los artículos revisados para identificar los criterios de validez definidos. Algunos de los criterios de calidad se relacionaban con la metodología general (grupo control, asignación aleatoria, equilibrio entre grupos, cegamiento, pérdida), mientras otros analizaban la precisión con la que se describían y cumplían criterios específicos del estudio (representatividad de los participantes, tratamiento bajo observación directa, calidad de la medición del peso al nacer y de la duración de la gestación). Cada elemento se catalogó como adecuado, inadecuado o no especificado. Después de dos valoraciones independientes, los revisores compararon los resultados y llegaron a un acuerdo mediante discusión y reevaluación.

## **Resultados**

Los detalles para la obtención de artículos y el flujo para la selección de las publicaciones se muestran en el Cuadro 1 y la Figura 1. De los 374 artículos identificados al inicio, ninguno se excluyó sólo con base en el título. En total, 360 se excluyeron después de revisar el resumen y siete a partir de la inspección completa del texto. Por último, quedaron 15 artículos de 14 estudios clínicos en el material de estudio. El número total de participantes incluidas en estos estudios clínicos fue de 15 787.

El Cuadro 2 muestra el resumen de la valoración de la calidad del estudio clínico. La mayor parte de los estudios clínicos cumplió en forma

Cuadro 1. Identificación de artículos en el proceso de búsqueda

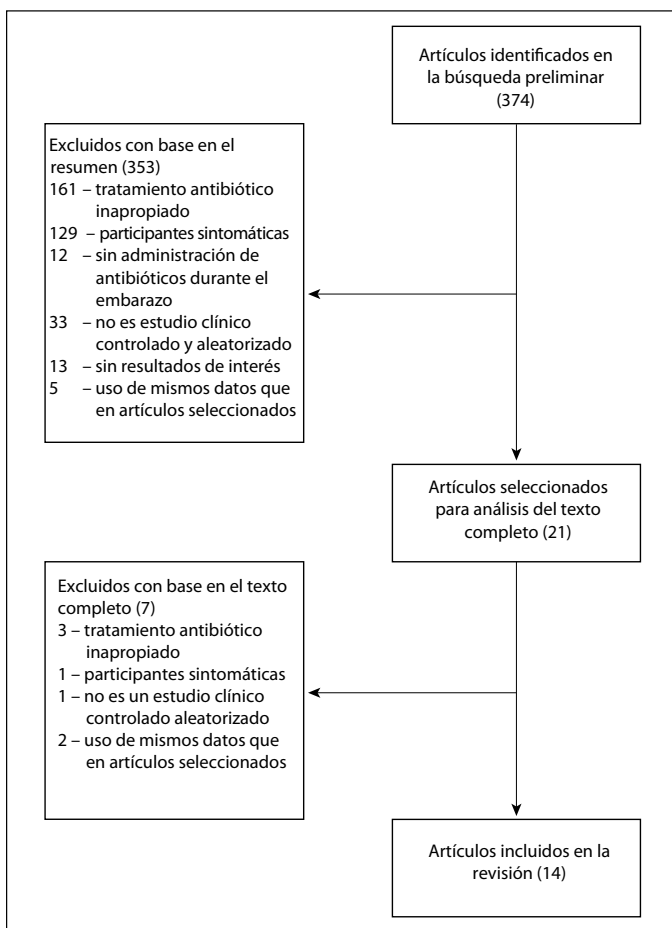
No. de búsqueda	Estrategia de búsqueda*	Artículos identificados
1	Pregnancy/	680 330
2	Pregnant Women/	4 951
3	1 or 2	680 752
4	pregnan*.tw.	361 787
5	3 or 4	760 390
6	Premature Birth/	5 936
7	(prematurity or preterm birth or preterm).tw.	53 044
8	Obstetric Labor, Premature/	11 772
9	(preterm labour or preterm delivery).tw.	7 505
10	6 or 7 or 8 or 9	59 505
11	Birth Weight/	31 689
12	birth weight.tw.	39 499
13	Fetal Growth Retardation/	12 484
14	intrauterine growth retardation.tw.	4 883
15	exp Infant, Low Birth Weight/	25 359
16	small for gestational age.tw.	5 827
17	11 or 12	58 957
18	13 or 14 or 15 or 16	39 574
19	exp Anti-Infective Agents/	1 229 226
20	antibiotic*.tw.	223 057
21	19 or 20	1 314 329
22	17 or 18	80 636
23	10 or 22	121 687
24	5 and 21 and 23	2 980
25	limit 24 to clinical trial, all	374

\*Los términos de estrategia de búsqueda se conservan en el idioma en el que se buscaron originalmente.

apropiada los criterios de calidad de la metodología general, es decir, eran aleatorizados, controlados, contaban con cegamiento y tenían una pérdida razonable durante el seguimiento. Se observó una variación un tanto más amplia en los criterios específicos del estudio, de manera particular la verificación del consumo de los medicamentos estudiados o el método utilizado para calcular la duración de la gestación (Cuadro 2). Sin embargo, todos los estudios clínicos se consideraron de buena calidad.

El resumen de las características y los hallazgos principales de los estudios clínicos incluidos se muestran en el Cuadro 3, distribuidos principalmente a partir de la región en la que se realizó el estudio (África, Asia, América, Europa), y en segundo lugar a partir del año de publicación. Se llevaron a cabo seis estudios clínicos en África subsahariana (Kenia, Uganda, Malawi, Zambia, Tanzania; número total de participantes, 10 790), dos en la India (661 participantes), cinco en Estados Unidos (3 842 participantes) y uno en el Reino Unido (494 participantes). Los documentos se publicaron entre 1987 y 2013.

Los autores de dos artículos indicaban que el objetivo era probar las intervenciones para lograr mejores resultados en el nacimiento en general;



**Figura 1.** Diagrama de flujo de la búsqueda de publicaciones. El concepto de “tratamiento antibiótico inapropiado” hace referencia a la falta de administración de antibióticos o sólo profilaxia contra el paludismo, tratamiento con espectro insuficiente, sin administración de tratamiento oral o intravenoso, o tratamiento administrado en forma muy tardía.

en uno se mencionaba tanto el PBN como el NP como problema central, y todos los otros sólo hacían énfasis en el NP. El mecanismo asumido determinó una mejor evolución era un efecto del tratamiento antibiótico sobre las infecciones del aparato reproductor materno (4 estudios clínicos), las infecciones de transmisión sexual (2), la infección genital por ureaplasma o micoplasma (2), la vaginosis bacteriana (2), las infecciones de las vías urinarias (1), la corioamnioitis (1), la rotura prematura de membranas (1) o el paludismo (1).

**Cuadro 2.** Evaluación de la calidad de los estudios clínicos incluidos

Primer autor	Calidad general	Criterios de calidad de la metodología general				Criterios de calidad específicos del estudio				
		Asignación aleatoria	Controlado	Equilibrio entre grupos	Cegado	Pérdida	Representatividad de las participantes	Tratamiento bajo observación directa	Cuantificación del peso al nacer	Cuantificación de la duración del embarazo
Temmerman <sup>11</sup>	Buena	+	+	+	+	-	+	+	NR	NR
Gichangi <sup>12</sup>	Buena	+	+	+	+	+	+	NR	+	-
Gray <sup>13</sup>	Buena	+	+	+	-	+	+	+	-	-
Goldenberg <sup>14</sup>	Buena	+	+	+	+	+	+	-	NR	-
van den Broek <sup>15</sup>	Buena	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Luntamo <sup>16,17</sup>	Buena	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Paul <sup>18</sup>	Buena	+	+	+	+	+	+	-	NR	-
Sen <sup>19</sup>	Buena	+	+	+	-	+	+	-	+	-
McCormack <sup>20</sup>	Buena	+	+	+	+	-	+	-	+	-
McGregor <sup>21</sup>	Buena	+	+	+	+	-	-	-	+	+
Eschenbach <sup>22</sup>	Buena	+	+	+	+	+	+	-	+	-
Hauth <sup>23</sup>	Buena	+	+	+	+	+	+	-	NR	+
Andrews <sup>24</sup>	Buena	+	+	-	+	+	-	-	+	+
Ugwumadu <sup>25</sup>	Buena	+	+	+	+	+	+	-	+	+

+, adecuada; -, inadecuada; NR, no reportada. Los criterios para valoración de la calidad en del desempeño apropiado en las distintas variables fueron los siguientes: asignación aleatoria – asignación a los grupos de estudio por azar; control – utilización de un grupo control que no recibía antibióticos, pero recibía algún tratamiento en la misma forma que lo hacía el grupo con la intervención; equilibrio entre grupos – sin diferencias evidentes en las estadísticas de resumen entre el grupo de intervención y el control en el momento de la inclusión; cegamiento – quienes evaluaron los resultados desconocían la distribución en los grupos; abandono – se incluyó a por lo menos 75% de los participantes incluidos al inicio en el análisis de resultados; representatividad de las participantes – las características de las participantes no mostraban diferencias marcadas de las de pacientes que acuden a clínicas de primer o segundo nivel de atención en el país en el que se realiza el estudio; tratamiento bajo observación directa – el equipo del estudio podía observar y verificar que las participantes tomaran el medicamento del estudio clínico; cuantificación del peso al nacer – cuantificado utilizando un equipo apropiado y en el transcurso de 14 días del nacimiento; cuantificación de la duración del embarazo – duración de la gestación determinada mediante ultrasonido obstétrico en el momento del ingreso. Los estudios clínicos en los que no más de tres criterios se calificaron como “inadecuados” se consideraron de buena calidad.

En seis estudios, entre los criterios de inclusión se encontraron factores de riesgo especificados para una evolución adversa del nacimiento; en otros, las participantes representaban a la población general de mujeres gestantes. Las participantes se incluyeron durante el primer y el segundo trimestres en siete estudios clínicos, en cualquier momento del embarazo en uno (72% ingresó entre el primer y el segundo trimestres), y antes de las 32 semanas de gestación en los otros estudios clínicos. Entre los regímenes antibióticos estudiados se encontraron eritromicina sola (en 4 estudios clínicos), eritromicina más metronidazol (3 estudios), eritromicina más cefalexina (1), clindamicina (2), ceftriaxona (1), cefetamet-pivoxil (1), azitromicina más cefixima más metronidazol (1), azitromicina (2), y azitromicina más sulfadoxina-pirimetamina (1). Algunos estudios clínicos analizaron más de una intervención; por lo tanto, las cifras provistas no coinciden con el número de estudios clínicos incluidos.

De los 14 estudios clínicos, cuatro informaron una diferencia estadística significativa de la duración del embarazo, dos refirieron una asociación significativa marginal (valores  $p$  apenas por encima de 0.05, o intervalo de confianza para un riesgo relativo que apenas incluía a la unidad), uno no informó la duración del embarazo, y nueve no mostraron evidencia de algún efecto antibiótico. Para la evolución del peso al nacer, cinco estudios clínicos informaron un efecto estadístico significativo, uno no presentó datos de peso al nacer y ocho refirieron la ausencia de efecto. Al observar los grupos de resultados en conjunto, cuatro de los estudios informaron un efecto positivo tanto sobre la duración del embarazo como sobre el peso al nacer, cuatro refirieron un impacto potencial en alguno de ellos, y seis no identificaron efecto alguno (Cuadro 3).

De los seis estudios clínicos realizados en África, todos, excepto uno, informaron un efecto positivo ya fuera sobre el peso al nacer o la duración de la gestación. Todos estos estudios clínicos probaron un régimen antibiótico de amplio espectro relativo, es decir, azitromicina, cefalosporina de tercera generación, una combinación de éstos, o una combinación de eritromicina y metronidazol. Es posible observar que la diferencia entre los grupos de intervención y control era cercana a 150 g de peso al nacer promedio, y de 30% en la incidencia de PBN (Cuadro 3). La única diferencia respectiva fue de apenas 0.5 semanas de gestación para la duración promedio del embarazo, y de cerca de 20% para la incidencia de NP. En el estudio clínico de mayor tamaño, conducido en Malawi, Tanzania y Zambia, y en el que se utilizó eritromicina más metronidazol como combinación antibiótica, se observó una diferencia significativa sólo entre las participantes negativas a la infección por el virus del inmunodeficiencia humana (VIH), pero no entre las VIH positivas.<sup>14</sup> El único estudio clínico en el que no se identificó algún efecto se llevó a cabo en Malawi, y analizó un régimen de dos dosis de azitromicina, administrada en combinación con la profilaxia antipalúdica con sulfadoxina-pirimetamina (SP).<sup>15</sup> Un resultado contrastante, que consistió en un impacto significativo tanto sobre el peso al nacer como sobre la duración del embarazo, se obtuvo en otro estudio clínico con azitromicina, realizado casi al mismo tiempo en Malawi.<sup>16,17</sup> Las diferencias principales aparentes entre los dos estudios clínicos con azitromicina en Malawi fueron el sitio en que se realizaron, la prevalencia de paludismo (mayor en el estudio clínico que no informó algún efecto) y la profilaxia antipalúdica administrada (dos dosis de SP en el estudio clínico que informó resultados negativos, SP una vez al mes en el que reportó un impacto positivo).

Ninguno de los dos estudios llevados a cabo en la India informó algún impacto sobre la evolución al nacimiento.<sup>18-19</sup> Los estudios clínicos fueron más bien pequeños y recurrieron a un antibiótico de espectro más limitado (eritromicina sola o cefalexina-metronidazol) que los del continente africano. Los pesos pro-



**Cuadro 3.** Resumen de las características y los hallazgos de los estudios clínicos incluidos

Referencia	Ubicación	Condición objetivo	Criterios de inclusión	Edad gestacional (semanas)
Temmerman, <i>et al.</i> , <sup>11</sup> 1995	Nairobi, Kenia (n = 400)	Infecciones de transmisión sexual, PBN, NP	Mujeres embarazadas	28 a 32
Gichangi, <i>et al.</i> , <sup>12</sup> 1997	Nairobi, Kenia (n = 320)	Mala evolución del embarazo	Antecedente de NP, PBN o mortinatalidad	28 a 32
Gray, <i>et al.</i> , <sup>13</sup> 2001	Rakai, Uganda (n = 4 020)	Infecciones de transmisión sexual, mala evolución del embarazo	Mujeres embarazadas de 15 a 59 años	Cualquier momento: 1er trimestre, 39%, 2do trimestre, 33%
Goldenberg, <i>et al.</i> , <sup>14</sup> 2006	Zambia, Tanzania, Malawi (n = 2 433)	Corioamnioitís, NP	86% VIH (+) (parte de un estudio clínico HPTN 024, sobre la prevención de la transmisión vertical del VIH)	20 a 24
van den Broek, <i>et al.</i> , <sup>15</sup> 2009	Malawi del Sur (n = 2 297)	Infecciones genitales, NP	Mujeres embarazadas	< 24
Luntamo, <i>et al.</i> , <sup>16</sup> 2010; <sup>17</sup> 2013	Mangochi, Malawi (n = 1 320)	Infecciones del aparato reproductor, paludismo	Mujeres embarazadas	14 a 26
Paul, <i>et al.</i> , <sup>18</sup> 1998	Nueva Delhi, India (n = 437)	Infecciones genitales, PBN, NP	Mujeres embarazadas	26 a 30
Sen, <i>et al.</i> , <sup>19</sup> 2005	Kolkata, India (n = 224)	Infecciones de los aparatos reproductor y urinario, PBN, NP	Mujeres embarazadas	14 a 24
McCormack, <i>et al.</i> , <sup>20</sup> 1987	Boston, Mass., EU (n = 1 105)	Infección por <i>Ureaplasma</i> o <i>Mycoplasma</i> , NP	Cultivo vaginal positivo a <i>U. urealyticum</i> o <i>M. hominis</i>	22 a 32
McGregor, <i>et al.</i> , <sup>21</sup> 1990	Región con bajos ingresos en Denver, CO, EU (n = 229)	Rotura prematura de membranas, NP	Mujeres embarazadas	26 a 30
Eschenbach, <i>et al.</i> , <sup>22</sup> 1991	Cinco clínicas universitarias en EU (n = 1 181)	Infección por <i>Ureaplasma</i> , NP	Cultivo positivo a <i>U. urealyticum</i>	< 30
Hauth, <i>et al.</i> , <sup>23</sup> 1995	Clínicas de salud pública Alabama, EU (n = 624)	VB, NP	Antecedente de parto pretérmino o peso materno < 50 kg	22 a 24
Andrews, <i>et al.</i> , <sup>24</sup> 2003	Birmingham, AL, EU (n = 703)	NP	Prueba positiva de fibronectina fetal	21 a 25
Ugwumadu, <i>et al.</i> , <sup>25</sup> 2003	Londres y Surrey, RU (n = 494)	VB, NP	Mujeres embarazadas	12 a 22

*n*, número de participantes; VB, vaginosis bacteriana; NP, nacimiento pretérmino; DG, duración de la gestación; PN, peso al nacer; IPBN, incidencia de peso bajo al nacer; SDG, semanas de gestación; SP, sulfadoxina-pirimetamina; x, veces al día; NR, no reportado(s).

Intervención	Control	Efecto sobre el PN/PBN	Efecto sobre la DG/%NP
Ceftriaxona 250 mg, IM	Placebo IM	Significativo; PN promedio, 3 209 vs. 3 056 g, $p = 0.01$ ; IPBN, 4.0 vs. 9.3%, $p = 0.08$	Nulo; DG promedio, 38.9 vs. 38.9 SDG, $p = 0.90$ ; %NP, NR
Cefetamet-pívoxil 2 g, dosis única	Placebo	Significativo; PN promedio, 2 927 vs. 2 772 g, $p = 0.04$ ; IPBN, 19 vs. 33%, $p = 0.04$	Tendencia; DG promedio, 37.9 vs. 37.2 SDG, $p = 0.06$ ; %NP, NR
Azitromicina 1 g + cefixima 400 mg + metronidazol 2 g, dosis única	Multivitámicos en dosis baja	Significativo; sustituto PBN, 9.1 vs. 11.0%; IR 0.68 (0.53 a 0.86), valores promedio, NR	Tendencia; NP, 9.8 vs. 11.8%; RR 0.77 (0.56 a 1.05); valores promedio, NR
Metronidazol 250 mg + eritromicina 250 mg, a diario por 7 días; tratamiento adicional durante el trabajo de parto	Placebo	Nulo; VIH (+): PN promedio, 2 946 vs. 2,951 g, NR, IPBN, 14.4 vs. 13.4%, NR; VIH (-): PN promedio, 3 117 vs. 3 082 g, NR; IPBN, 9.6 vs. 5.9%, NR	Nulo en VIH (+); significativo en VIH (-); DG promedio, 39.4 vs. 38.5 SDG, $p = 0.04$ ; NP, 16.5 vs. 28.4%, $p = 0.04$
Azitromicina 1 g a las 16 a 28 SDG y a las 28 a 32 SDG, SP en los mismos puntos de tiempo	SP a las 16 a 28 SDG y a las 28 a 32 SDG	Nulo; PN promedio, 3 030 vs. 2 990 g, $p = 0.08$ ; IPBN, NR	Nulo; DG promedio, 38.5 vs. 38.4 SDG, $p = 0.18$ ; NP, 16.8 vs. 17.0%, $p = 0.75$
Azitromicina 1 g en el momento de la inclusión y a las 32 SDG, SP cada mes	SP en el momento de la inclusión y a las 32 SDG o SP cada mes	Significativo; PN promedio, 3 020 vs. 2 890 g, $p = 0.001$ ; IPBN, 7.9 vs. 12.9%, $p = 0.02$	Significativo; DG promedio, 38.8 vs. 38.4 SDG, $p < 0.01$ ; NP, 11.8 vs. 17.9%, $p = 0.01$
Eritromicina 500 mg × 2 por 6 semanas	Placebo	Nulo; PN promedio, 2 811 vs. 2 887 g, $p = 0.08$ ; PBN 21.6 vs. 17.0% ( $p = 0.37$ )	Nulo; DG promedio, NR; NP, 13.2 vs. 10.4%, $p = 0.53$
Metronidazol 200 mg × 3 por 7 días + cefalexina 500 mg × 2 por 5 días	Cápsulas de hierro y ácido fólico	Nulo; PN promedio, 2 545 vs. 2 584 g, $p = 0.51$ ; IPBN, 40 vs. 36%, $p = 0.28$	Nulo; DG promedio, NR; NP, 8 vs. 11%, $p = 0.06$
Grupo 1: eritromicina 250 mg × 4 por 6 semanas; grupo 2: clindamicina 150 mg × 4 por 6 semanas	Placebo	Nulo con clindamicina o eritromicina iniciada en el 2do trimestre; significativo para eritromicina en fase posterior: PN promedio, 3 331 vs. 3 187 g ( $p = 0.04$ ); PBN 3 vs. 12% ( $p < 0.05$ )	NR
Eritromicina 500 mg × 2 por 6 semanas	Placebo	Nulo; PN promedio, 3 132 vs. 3 099 g, $p = 0.7$ ; IPBN, NR	Nulo; DG promedio, 39.3 vs. 39.2 SDG, $p > 0.050$ ; NP, 7 vs. 8%, $p > 0.05$
Eritromicina 333 mg × 3 hasta las 35 SDG	Placebo × 3 hasta las 35 SDG	Nulo; PN promedio, 3 302 vs. 3 326 g, $p > 0.05$ ; IPBN, 8 vs. 6%, $p > 0.05$	Nulo; DG promedio, NR; NP, 9 vs. 9%, $p > 0.05$
Metronidazol 250 mg × 3 por 7 días + eritromicina 333 mg × 3 por 14 días; retreatamiento 2 a 4 semanas después de confirmar VB+	Placebo, retreatamiento con mismo agente 2 a 4 semanas después de confirmar VB	No reportado	Significativo; NP, 26 vs. 36%; RR 1.4 (1.1 a 1.8), $p = 0.01$ ; valores promedio, NR
Metronidazol 250 mg × 3 + eritromicina 250 mg × 4 por 10 días	Cápsulas placebo idénticas por 10 días	Nulo; PN promedio, NR; IPBN, 12.7 vs. 14.3%, $p > 0.05$	Nulo; DG promedio, 38.1 vs. 38.1 SDG, $p = 0.96$ ; NP, 14.4 vs. 12.4%, $p > 0.05$
Clindamicina 300 mg × 2 por 5 días	Placebo	Nulo; PN promedio, 3 227 vs. 3 239 g, $p = 0.84$ ; IPBN, 8 vs. 10%, $p = 0.53$	Significativo; DG promedio, 38.8 vs. 38.0 SDG, $p = 0.052$ ; NP, 5 vs. 12%, $p = 0.001$

medio al nacer también fueron significativamente más bajos en los estudios de la India que en los de África, en tanto la proporción de neonatos pretérmino pareció ser menor en las poblaciones de estudio en la India (Cuadro 3).

Los seis estudios clínicos restantes se realizaron en Estados Unidos o el Reino Unido, con resultados ambivalentes (Cuadro 3). De los tres estudios clínicos en los que se utilizó eritromicina sola, uno sugirió un impacto positivo sobre el peso al nacer, pero sólo si el tratamiento se administraban durante el tercer trimestre,<sup>20</sup> en tanto los otros dos no mostraron ningún efecto sobre los resultados al nacimiento.<sup>21,22</sup> En dos estudios clínicos se probó una combinación de eritromicina y metronidazol, uno encontró un impacto positivo sobre la incidencia de NP, y el otro sugirió la ausencia de efecto.<sup>23,24</sup> El efecto de la clindamicina también se analizó en dos estudios clínicos. De éstos, uno sugirió un impacto positivo sobre la incidencia del NP, en tanto el otro no refirió efecto alguno.<sup>20,25</sup>

## **Discusión**

En esta revisión de las publicaciones, se trató de identificar y resumir la información publicada sobre el potencial del tratamiento antimicrobiano empírico administrado a la madre para la prevención del NP y de la RCIU fetal. En total, se identificaron 14 estudios clínicos, ocho de los cuales concluyeron que existía un efecto positivo sobre una o ambas condiciones, y el resto no identificó alguna asociación entre la intervención estudiada y la evolución. Los estudios clínicos que informaron mejoría de la evolución se realizaron por lo general en África, mientras la información de la India sugirió la carencia de efecto de las intervenciones, los estudios clínicos estadounidenses o europeos tuvieron hallazgos tanto positivos como negativos. Los estudios clínicos africanos de manera característica recurrieron a antibióticos de espectro más amplio que los otros estudios clínicos reportados.

Para la selección de los artículos, se utilizaron términos de búsqueda amplios y criterios para selección predefinidos, y se valoraron todos los documentos incluidos en cuanto a la calidad de su diseño. Aunque es escasa la información disponible y no puede excluirse un sesgo de publicación potencial, se considera que los artículos analizados representan de manera apropiada las publicaciones sobre el tema en cuestión. Con base en los hallazgos resumidos de estos artículos, se concluye que el tratamiento antibiótico empírico en la mujer embarazada podría tener potencial para promover el crecimiento fetal y prevenir el trabajo de parto pretérmino. Sin embargo, no resulta sorprendente que el tamaño del efecto dependa en gran medida del agente antimicrobiano elegido, el contexto de la intervención y los determinantes del NP o la RCIU en la población objetivo. La región del África subsahariana y el uso de un antibiótico que elimina un gran número de microorganismos aerobios y anaerobios, entre otros bacterias intracelulares y quizá también parásitos, parecen definir una combinación en la que el efecto positivo es más probable.

En casi todos los informes incluidos en esta revisión, se asumió que los antibióticos prescritos mejoraron la evolución al nacer, al actuar sobre las infecciones o la colonización bacteriana en el aparato reproductor materno. La estrategia es lógica, ya que durante el embarazo tales infecciones pueden ascender con relativa facilidad hacia la cavidad intrauterina y provocar corioamnionitis, membranas amnióticas debilitadas que se rompen muy pronto, trabajo de parto pretérmino y obtención de neonatos pequeños al nacer.<sup>5</sup> Sin embargo, la diseminación microbiana local es sólo uno de los mecanismos patológicos que se han asociado con la evolución adversa del nacimiento en relación con la infección. Una vía alternativa es la diseminación hematológica de las bacterias que causan al inicio infecciones en otras regiones del organismo, como las vías urinarias o la cavidad oral.<sup>26,27</sup> Un tercer mecanismo potencial es una respuesta sistémica inflamatoria, inducida por una infección local o a distancia, y que predispone a la hospedera al parto pretérmino y la RCIU mediante numerosos procesos biológicos.<sup>28</sup>

Aunque la regulación del inicio del trabajo de parto no es idéntica en distintas especies,<sup>5</sup> los mecanismos moleculares que vinculan a la infección y a la respuesta inflamatoria con el NP, y en especial la restricción del crecimiento, tienen probabilidad de ser similares en humanos y en otros animales. En las granjas de pollos, la idea de utilizar el tratamiento antibiótico empírico para promover el crecimiento se introdujo poco después del descubrimiento de muchos agentes antimicrobianos nuevos.<sup>29</sup> En una serie de estudios clínicos elegantes, la provisión de antibióticos demostró de manera convincente incrementar la ganancia ponderal en los pollos, pero sólo en ambientes con higiene deficiente. Las aves criadas en condiciones asépticas crecieron bien sin recibir algún medicamento y no se beneficiaron al recibir antibióticos.<sup>30</sup> Así, se ha concluido que los antibióticos ejercen su acción sobre el crecimiento del pollo al limitar la propagación de bacterias de adquisición ambiental.<sup>31</sup>

Los estudios en aves han sugerido varios mecanismos potenciales por los que una infección bacteriana pudiera restringir el crecimiento del hospedero. La mayor parte de las infecciones induce una respuesta inflamatoria que incluye la secreción de compuestos denominados monocinas, a partir de células inmunitarias del linaje de los monocitos/macrófagos.<sup>31</sup> Estas monocinas proinflamatorias, principalmente la interleucina 1 (IL-1), la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa, pueden limitar la formación del músculo esquelético, incrementar la tasa metabólica basal y el uso de energía, desviar los aminoácidos destinados al crecimiento hacia la producción de energía, afectar en forma negativa la síntesis proteica, redistribuir nutrientes críticos y con ello limitar los disponibles para el crecimiento, comprometer la acumulación del cartílago y el hueso, y alterar el equilibrio hormonal en una dirección que favorezca al catabolismo y restrinja el crecimiento.<sup>31</sup> Estos estudios se han llevado a cabo en pollos recién nacidos, pero mecanismos similares también se relacionan con la RCIU, por ejemplo, en crías

de ratón cuyas madres portan una infección bacteriana en las vías urinarias.<sup>32</sup> La información en humanos aún es escasa, pero se ha propuesto que existen vías inducidas por la infección y con mediación inmunológica que se relacionan con la insuficiencia del crecimiento, también en lactantes y niños pequeños en ambientes con bajos recursos,<sup>33</sup> los autores consideran que es probable que vivir en tales condiciones también puede restringir el crecimiento intrauterino.

Dada la posibilidad de diseminación hematógena, la eficacia limitada del tratamiento tópico de las infecciones del aparato reproductor o la colonización bacteriana para prevenir una evolución adversa al nacimiento,<sup>34</sup> y la probable contribución de una respuesta sistémica inflamatoria al trabajo de parto pretérmino y, en particular, la RCIU, se considera que una intervención antimicrobiana efectiva para la mujer embarazada tendría que tener como blanco a las infecciones maternas en general, y no sólo las del aparato reproductor. Las infecciones por VIH y el paludismo son quizá las infecciones maternas mejor conocidas y relacionadas con efectos adversos al nacimiento,<sup>5</sup> pero la lista de condiciones infecciosas importantes tiene la probabilidad de ser mucho más larga e incluir, por ejemplo, otras enfermedades parasitarias, infecciones cutáneas y periodontitis.<sup>27</sup> Los estudios realizados en África tienen probabilidad de mostrar un efecto positivo sobre la evolución al nacer, debido a que recurren a antibióticos de amplio espectro, y porque cuentan con una fracción elevada de casos de RCIU y NP atribuible a una etiología infecciosa en la población blanco.<sup>6</sup> El único estudio africano con un resultado contrastante podría haber sido incapaz de generar algún impacto como consecuencia de la alta prevalencia del paludismo y el control insuficiente de esa enfermedad en la muestra de estudio.<sup>15</sup> Asimismo, los fármacos de espectro más limitado utilizados en los estudios clínicos de la India, Estados Unidos y Europa, pudieran no haber cubierto a todos los agentes infecciosos importantes. En esos contextos, la RCIU y el NP también podrían haber sido causados con más frecuencia por factores no infecciosos, que no son sensibles al tratamiento con fármacos antimicrobianos.<sup>5</sup>

En conclusión, se sugiere que un tratamiento antimicrobiano empírico elegido de manera apropiada para la mujer embarazada puede, en contextos específicos, promover el crecimiento fetal y reducir la incidencia de parto pretérmino y PBN. Sin embargo, un tratamiento de este tipo también podría tener un efecto profundo sobre la resistencia a los antibióticos en las bacterias que colonizan a la mujer embarazada o a la composición de su microbiota en general –lo que quizá pudiera determinar perturbaciones de la integración y la maduración de la microbiota, y de manera eventual efectos de salud persistentes y relevantes también en su descendencia.<sup>35</sup> Así, se requerirían estudios clínicos adicionales tanto sobre los mecanismos como sobre la eficacia antes de poder considerar al tratamiento antibiótico empírico durante el embarazo como una opción para las intervenciones de salud pública que busquen mejorar la salud infantil.

## Declaración de conflictos de interés

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

## Referencias

- 1 UNICEF, WHO: Low Birth Weight: Country, Regional and Global Estimates. UNICEF, New York, 2004.
- 2 Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, et al: Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet* 2008; 371: 243–260.
- 3 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013; 382: 427–451.
- 4 Katz J, Lee ACC, Kozuki N, et al: Mortality risk in preterm and small-for-gestational-age infants in low-income and middle-income countries: a pooled country analysis. *Lancet* 2013; 382: 417–425.
- 5 Ergaz Z, Avgil M, Ornoy A: Intrauterine growth restriction – etiology and consequences: what do we know about the human situation and experimental animal models? *Reprod Toxicol* 2005; 20: 301–322.
- 6 Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, et al: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.
- 7 Kayentao K, Garner P, van Eijk A-M, et al: Intermittent preventive therapy for malaria during pregnancy using 2 vs 3 or more doses of sulfadoxine-pyrimethamine and risk of low birth weight in Africa systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309: 594–604.
- 8 WHO: Global Malaria Program. Updated WHO Policy Recommendation (October 2012): Intermittent Preventive Treatment of Malaria in Pregnancy Using Sulfadoxine-Pyrimethamine (IPTp-SP). Geneva, WHO, 2012.
- 9 Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adeforo O, et al: Prophylactic antibiotic administration during second and third trimester in pregnancy for preventing infectious morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002250.
- 10 Lamont RF, Nhan-Chang C-L, Sobel JD, et al: Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205: 177–179.
- 11 Temmerman M, Njagi E, Nagelkerke N, et al: Mass antimicrobial treatment in pregnancy. A randomized, placebo-controlled trial in a population with high rates of sexually transmitted diseases. *J Reprod Med* 1995; 40: 176–180.
- 12 Gichangi PB, Ndinya-Achola JO, Ombete J, et al: Antimicrobial prophylaxis in pregnancy: a randomized, placebo-controlled trial with cefetamet-pivoxil in pregnant women with a poor obstetric history. *Am J Obstet Gyn* 1997; 177: 680–684.
- 13 Gray RH, Wabwire-Mangen F, Kigozi G, et al: Randomized trial of presumptive sexually transmitted disease therapy during pregnancy in Rakai, Uganda. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185: 1209–1217.
- 14 Goldenberg RL, Mwatha A, Read JS, et al: The HPTN 024 Study: the efficacy of antibiotics to prevent chorioamnionitis and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:650–661.
- 15 den Broek NR, White SA, Goodall M, et al: The APPLE study: a randomized, community-based, placebo-controlled trial of azithromycin for the prevention of preterm birth, with meta-analysis. *PLoS Med* 2009;6:e1000191.
- 16 Luntamo M, Kulmala T, Mbewe B, et al: Effect of repeated treatment of pregnant women with sulfadoxine-pyrimethamine and azithromycin on preterm delivery in Malawi: a random-

- ized controlled trial. *Am J Trop Med Hyg* 2010; 83: 1212–1220.
- 17 Luntamo M, Kulmala T, Cheung YB, et al: The effect of antenatal monthly sulphadoxine-pyrimethamine, alone or with azithromycin, on foetal and neonatal growth faltering in Malawi: a randomised controlled trial. *Trop Med Int Health* 2013; 18: 386–397.
  - 18 Paul VK, Singh M, Bucksheeb K: Erythromycin treatment of pregnant women to reduce the incidence of low birth weight and preterm deliveries. *Int J Gynaecol Obstet* 1998;62: 87–88.
  - 19 Sen A, Mahalanabis D, Mukhopadhyay S, et al: Routine use of antimicrobials by pregnant Indian women does not improve birth outcome: a randomized controlled trial. *J Health Popul Nutr* 2005; 23: 236–244.
  - 20 McCormack WM, Rosner B, Lee Y-H, et al: Effect on birth weight of erythromycin treatment of pregnant women. *Obstet Gynecol* 1987; 69: 202–207.
  - 21 McGregor JA, French JI, Richier R, et al: Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: results of a double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin treatment. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1580–1591.
  - 22 Eschenbach DA, Nugent RP, Rao J: A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of *Yreaplasma urealyticum* to prevent premature delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 734–742.
  - 23 Hauth JC, Goldenberg RL, Andrews W, et al: Reduced incidence of preterm delivery with metronidazole and erythromycin in women with bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 2005;333: 1732–1736.
  - 24 Andrews W, Sibai BM, Thom EA, et al: Randomized clinical trial of metronidazole plus erythromycin to prevent spontaneous preterm delivery in fetal fibronectin-positive women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 847–855.
  - 25 Ugwumadu A, Manyonda I, Reid E, et al: Effect of early oral clindamycin on late miscarriage and preterm delivery in asymptomatic women with abnormal vaginal flora and bacterial vaginosis: a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 983–988.
  - 26 Romero R, Oyarzun E, Mazor M, et al: Metaanalysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 576–582.
  - 27 Offenbacher S, Katz V, Fertik G, et al: Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67: 1103–1113.
  - 28 Oliver RS, Lamont RF: Infection and antibiotics in the aetiology, prediction and prevention of preterm birth. *J Obstet Gynaecol* 2013; 33: 768–775.
  - 29 Libby DA, Schaible PJ: Observations on growth responses to antibiotics and arsenic acids in poultry feeds. *Science* 1955; 121: 733–734.
  - 30 Coates ME, Fuller R, Harrison GF: A comparison of the growth of chicks in the Gustafsson germ-free apparatus and in conventional environment, with and without dietary supplement of penicillin. *Br J Nutr* 1963; 17:141–149.
  - 31 Klasing KC, Johnstone BJ: Monokines in growth and development. *Poultry Sci* 1991;10: 1781–1789.
  - 32 Bolton M, Horvath DJ Jr, Li B, et al: Intrauterine growth restriction is a direct consequence of localized maternal uropathogenic *Escherichia coli* cystitis. *PLoS One* 2012;7:e33897.
  - 33 Solomons NW, Mazariegos M, Brown KH, et al: The underprivileged, developing country child: environmental contamination and growth failure revisited. *Nutr Rev* 1993; 51:327–332.
  - 34 Brocklehurst P, Gordon A, Heatley E, Milan SJ: Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD000262.
  - 35 Cho I, Blaser MJ: The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13: 260–270.

# **Papel de los nutrientes específicos en los neonatos con peso bajo al nacer**

*Jatinder Bhatia*

El peso bajo al nacer sigue siendo un problema importante de salud pública, con un estimado de cerca de 20 millones de nacimientos en el mundo cada año. Además, casi todos estos neonatos son originarios de países en desarrollo, y el problema adicional es que tienen una probabilidad 20 veces mayor de morir en comparación con neonatos con peso más alto. El peso bajo al nacer podría derivar ya sea del nacimiento pretérmino o de la restricción del crecimiento intrauterino. Diversos factores maternos, incluidos los efectos intergeneracionales, son responsables de este problema. Las estrategias para alimentar a este grupo heterogéneo de neonatos difieren, ya que las metas son distintas. El neonato prematuro con peso bajo al nacer no se beneficia con la transferencia transplacentaria de nutrientes durante el último trimestre del embarazo, lo que hace que sea importante atender estas deficiencias nutrimentales. Estas incluyen las de proteínas, ácidos grasos, calcio, fósforo, magnesio, zinc y hierro. Por otro lado, en el neonato con restricción del crecimiento intrauterino que nace a término también se identifica peso bajo al nacer, pero sus necesidades nutrimentales difieren. Es difícil separar a los dos grupos por completo y, por lo tanto, la Organización Mundial de la Salud no establece diferencias en los requerimientos nutricionales entre los neonatos con restricción del crecimiento intrauterino y los prematuros. En este capítulo, se hace énfasis en las deficiencias nutrimentales, los requerimientos derivados y las alternativas para cubrirlos. La nutrición en los neonatos prematuros y con bajo peso al nacer ocurre en un continuo, que inicia desde el nacimiento y se prolonga hasta después del egreso, y reducir la morbilidad y la mortalidad en estos neonatos resulta primordial.



---

## **Papel de los nutrientes específicos en los neonatos con peso bajo al nacer**

Jatinder Bhatia

División de Neonatología, Medical College of Georgia, Georgia Regents University, Augusta, GA, EU

---

### **Resumen**

El peso bajo al nacer (PBN) es definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un peso corporal inferior a 2 500 g al nacer, con base en observaciones epidemiológicas en torno a que los neonatos con un peso inferior a éste tienen 20 veces más probabilidad de morir que los neonatos más “pesados”.<sup>1</sup> Por otro lado, de acuerdo con la OMS, el peso inferior a 2 500 g contribuye a una evolución deficiente de la salud. Se calcula que la incidencia del PBN en el mundo es de 15.5%, con un intervalo que va desde 7 hasta 18.6%, basado en que los países tengan un mayor desarrollo, desarrollo intermedio o sean los menos desarrollados. Además de estudiar las causas y las consecuencias del PBN, este capítulo analizará los nutrientes específicos que requieren atención especial en esta cohorte de neonatos: calcio, fósforo, magnesio, vitamina D, hierro, cobre y zinc, así como cuestiones relacionadas con la alimentación de estos neonatos, entre otras el uso de la leche materna. Puesto que el PBN no es un indicador de salud pública importante de la desnutrición materna a largo plazo, la salud materna y el cuidado prenatal deficiente, además de imponer retos importantes para la alimentación y el crecimiento, esta numerosa población en general merece especial atención.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

### **Introducción**

El PBN se define como un peso inferior a 2 500 g en el momento del nacimiento, sigue siendo un problema de salud pública importante puesto que se calcula que afecta a más de 20 millones de neonatos (15.5% de todos los nacimientos) en el mundo, y la vasta mayoría de estos neonatos nace en países en desarrollo. La definición adoptada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) también deriva de observaciones epidemiológicas en torno a que los neonatos con PBN tienen una probabilidad casi 20 veces mayor de morir, en comparación

**Cuadro 1.** Recomendaciones nutrimentales

Nutrimento	U/kg (enteral)	U/kg (ESPGHAN)	Leche materna, U/dL
Líquidos, mL	150	135 a 200	–
Energía, kcal	120 a 130	110 a 135	64.8 a 86.6
Proteínas, g	3.5	3.5 a 4 (4 a 4.5 < 1 kg)	1.9 a 2.3
Grasas, g	1 a 4	4.8 a 6.6	4.4 a 4.8
Calcio, mg	200 a 220	120 a 140	24.8 a 29.6
Fósforo, mg	100 a 110	60 a 90	6.2 a 6.8
Vitamina D, IU	400	800 a 1 000	trazas

Adaptada de Schanler,<sup>11</sup> Agostini y colaboradores<sup>12</sup> y Bauer y Gerss.<sup>13</sup>

con neonatos de mayor peso. En los países desarrollados, el PBN deriva en gran medida del nacimiento pretérmino, en tanto en los países en desarrollo se debe a la restricción del crecimiento intrauterino.<sup>2</sup> Además, el PBN se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad del feto y el neonato, crecimiento deficiente, compromiso del desarrollo cognitivo, y enfermedades crónicas durante la edad adulta.<sup>3</sup> De acuerdo con el reporte de la OMS, la mitad de los neonatos con PBN nace en el centro y el sur de Asia, seguido por el África subsahariana, el Medio Oriente y el norte de África, América Latina y el Caribe, el Centro y el este de Europa, la Comunidad de Estados Independientes, y el este de Asia y el Pacífico.<sup>4</sup> Existen varios factores maternos, incluido el consumo deficiente de proteínas y sustratos energéticos, el peso previo al embarazo y el índice de masa corporal, que determinan el PBN, y el análisis de estos factores rebasa el alcance de este documento.<sup>5</sup> También se ha descrito al ciclo intergeneracional de insuficiencia del desarrollo, lo que convierte a la vigilancia de la nutrición pre-concepción en una intervención muy importante para la prevención del PBN.<sup>6</sup>

Los neonatos con PBN son un grupo muy heterogéneo, desde los prematuros hasta los pequeños para la edad gestacional nacidos a término. Las estrategias para alimentar a estos neonatos difieren, porque las metas iniciales son distintas. Por ejemplo, el neonato prematuro con PBN no se beneficia con la transferencia placentaria de distintos nutrimentos, entre otros, proteínas, ácidos grasos esenciales, calcio, fósforo, magnesio, hierro y zinc.<sup>7</sup> El nacimiento de un lactante de este tipo genera una suspensión abrupta de la provisión de nutrimentos, y las prácticas para la nutrición posnatal pueden traer consigo un balance nitrogenado negativo en una fase muy temprana de la vida. Las prácticas nutricionales agresivas, entre las que se encuentran la nutrición parenteral y enteral tempranas han mostrado favorecer el balance nitrogenado positivo, y acortar al mismo tiempo el intervalo hasta la recuperación del peso al nacer, factor crítico para limitar la restricción del crecimiento extrauterino.<sup>8-10</sup>

**Cuadro 2.** Composición de macronutrientos de la leche materna a término y pretérmino, y de donadora

	Proteínas, g/dL	Grasas, g/dL	Lactosa, g/dL	Energía, kcal/dL
Término	1.2 (0.9 a 1.5)	3.6 (2.2 a 5)	7.4 (7.2 a 7.7)	70 (57 a 83)
Donadora	1.2 (0.7 a 1.7)	3.2 (1.2 a 5.2)	7.8 (6 a 9.6)	65 (43 a 87)
Donadora	0.9 (0.6 a 1.4)	3.6 (1.8 a 8.9)	7.2 (6.4 a 7.6)	67 (50 a 115)
Referencia	0.9	3.5	6.7	65 a 70
Pretérmino < 29 SDG	2.2 (1.3 a 3.3)	4.4 (2.6 a 6.2)	7.6 (6.4 a 8.8)	78 (61 a 94)

SDG, semanas de gestación. Adaptada de Ballard y Morrow.<sup>14</sup>

## Recomendaciones nutrimentales

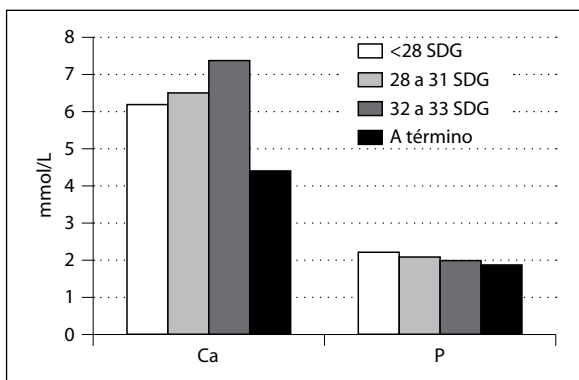
Las recomendaciones nutrimentales actuales se resumen en el Cuadro 1, en tanto el Cuadro 2 resume la composición macronutricional de la leche materna, tanto a término como pretérmino, y de la leche de donadora.

Como es posible observar en el Cuadro 1, la leche materna pretérmino tendría que administrarse en volúmenes excesivos para cubrir las recomendaciones nutrimentales propuestas, lo que resalta la necesidad de recurrir a una fortificación apropiada. En el Cuadro 2 se aprecian las principales diferencias entre la leche materna pretérmino y a término, y la de donadora.

Como se analiza más adelante en este capítulo, la alimentación de los neonatos prematuros y con PBN constituye un reto, en especial cuando se les alimenta con leche materna, un estándar de aceptación mundial. Los macro y micronutrientos necesarios deben aportarse en forma de fortificación.

## Calcio, fósforo y magnesio

La mayor parte de la acumulación de calcio, fósforo y magnesio, tiene lugar durante el tercer trimestre del embarazo.<sup>15</sup> La acumulación de calcio y fósforo en el feto alcanza un total aproximado de 20 y 10 g, respectivamente, durante el último trimestre, lo que se traduce en tasas de acumulación de 100 a 120 mg/kg/día para el calcio, y de 50 a 65 mg/kg/día para el fósforo.<sup>16</sup> En la sangre, los iones de calcio se encuentran en tres formas: complejos no difusibles con proteínas (~ 40%), complejos difusibles con citrato, bicarbonato y fosfato (~ 5%), y calcio ionizado libre (~ 55%). El calcio no difusible se encuentra unido a la albúmina, y depende en gran medida del pH, de manera que las alteraciones de la homeostasis ácido-base afectan al calcio ionizado libre. En el feto, la hormona paratiroidea (PTH), el péptido relacionado con la PTH y la 25-hidroxivitamina D desempeñan papeles importantes en el tras-



**Figura 1.** Calcio y fósforo en la leche materna. Adaptada de Bauer y Gerres.<sup>25</sup> SDG, semanas de gestación.

porte transplacentario de calcio hacia el feto y la remodelación del hueso; esta última es relevante ya que 90% del calcio total se ubica en los dientes y los huesos, en particular en el adulto.<sup>17</sup> En los neonatos con PBN, ya sea por prematuridad o restricción del crecimiento intrauterino, se identifican reservas más bajas de calcio y fósforo, en comparación con sus contrapartes a término. Tras el nacimiento, una homeostasis óptima del calcio y el fósforo es importante para disminuir la incidencia de osteopatía metabólica, cuyo espectro va desde la osteopenia hasta el raquitismo franco y las fracturas. Después del nacimiento, existe un aumento del desplazamiento del calcio desde el hueso hasta el espacio extracelular, y si las reservas de estas sustancias son bajas, como en el prematuro, se desarrolla hipocalcemia, a menos que se aporte calcio exógeno. Los neonatos con peso muy bajo al nacer (PMBN) muestran los nadires más marcados de calcio ionizado, pero en la mayor parte de los casos las concentraciones bajas no se relacionan con síntomas.<sup>18</sup> La absorción del calcio depende de los consumos de calcio y de vitamina D, a la vez que de la absorción del fósforo. Así, la proporción entre calcio y fósforo puede ser un determinante importante de la absorción del calcio y su retención.<sup>16</sup> La acumulación de fósforo se relaciona tanto con la retención del calcio como de proteínas; la absorción del fósforo es muy eficiente (~ 90%) en neonatos alimentados ya sea con leche materna o fórmula. Sin embargo, la leche humana no cuenta con concentraciones suficientes de calcio y fósforo para mantener la salud ósea en el neonato prematuro pequeño, y es necesaria su fortificación. Si se logra una retención de calcio de 60 a 90 mg/kg/día, con una retención de nitrógeno de 350 a 450 mg/kg/día, entonces un consumo de 65 a 60 mg/kg/día de fósforo, que permita a una proporción Ca:P de 1.5 a 2.1, permitirá alcanzar concentraciones apropiadas de fósforo.<sup>19</sup>

De manera similar a lo que ocurre con el calcio, las concentraciones plasmáticas del magnesio en el feto exceden las de la madre.<sup>20</sup> Se sabe poco sobre los mecanismos del transporte placentario del magnesio, pero al parecer difieren de aquéllos del transporte de calcio.<sup>21</sup>

En la diabetes gestacional, tanto en humanos como en animales, se identifican anomalías del crecimiento fetal. En las ratas, un hallazgo constante es la restricción del crecimiento fetal;<sup>22</sup> sin embargo, los neonatos humanos pueden ser grandes para la edad gestacional o mostrar restricción del crecimiento, lo que depende del momento en el que se establece la diabetes.<sup>23</sup> La fisiopatología de estas anomalías del transporte placentario de calcio y magnesio en la diabetes gestacional quizá derive tanto del transporte anómalo como de la acumulación de calcio y magnesio en el feto. Tanto la hipomagnesemia como la hipermagnesemia son frecuentes en las gestaciones con diabetes.<sup>24</sup>

En neonatos pretérmino, la alimentación con leche materna es un medio muy efectivo de intervención, en particular para la morbilidad a corto plazo, como la derivada de la enterocolitis necrosante y las infecciones. Sin embargo, existen numerosos retos nutricionales en la provisión de leche materna en neonatos prematuros. Incluyen la provisión insuficiente, la variabilidad del contenido nutricional entre una madre y otra, y las limitaciones nutrimentales de la leche misma. La Figura 1 ilustra las limitaciones de la leche materna en cuanto a la provisión de calcio y fosfato. Para los neonatos prematuros, los requerimientos enterales sugeridos de calcio, por ejemplo, de 20 a 40 mmol/kg/día, no se cubren con la leche materna pretérmino o a término, y éstas deben fortificarse. Además, es bien reconocido que resulta casi imposible cubrir los requerimientos de estos dos minerales mediante la nutrición parenteral, y de esa manera los neonatos con este tipo de alimentación por periodos prolongados y que luego reciben leche materna sin fortificación cursarían con el riesgo más alto de presentar deficiencias, entre otras un crecimiento más lento. Un análisis completo del tema de la leche materna para los neonatos prematuros puede consultarse en otras fuentes.<sup>7,26,27</sup>

La última revisión Cochrane<sup>28</sup> concluye que la fortificación de la leche materna con multicomponentes se relaciona con una mejoría a corto plazo de la ganancia ponderal, y el crecimiento lineal y cefálico. Además, la fortificación de la leche materna para los neonatos prematuros tras el egreso hospitalario no se ha estudiado en forma detallada. Una revisión reciente realizada por Young y colaboradores,<sup>29</sup> encontró evidencia limitada en torno a que la alimentación de los neonatos prematuros con leche fortificada tenía impacto sobre la velocidad de crecimiento durante la lactancia. Un estudio no identificó efectos estadísticos significativos sobre la evolución del neurodesarrollo a los 18 meses. En una cohorte de neonatos prematuros de 750 a 1 800 g de peso al nacer, aquéllos alimentados con leche materna fueron asignados de manera aleatoria para recibir la mitad de las tomas con leche materna fortificada ( $n = 19$ ), o todas las

tomas sin fortificación ( $n = 20$ ), durante 12 semanas tras el egreso hospitalario. Los neonatos que recibieron leche materna fortificada tuvieron una longitud mayor ( $p < 0.001$ ) y un mayor contenido mineral óseo ( $p = 0.02$ ) a los 12 meses de edad corregida, y en aquéllos con peso inferior a 1 250 g la circunferencia cefálica siguió siendo grande ( $p < 0.001$ ) durante el primer año de la vida.<sup>30</sup> En estudios a largo plazo, los neonatos con PMBN alcanzan un valor máximo subóptimo de masa ósea y una mineralización esquelética inferior a la normal.<sup>31</sup> Fewtrell y colaboradores,<sup>32</sup> cuantificaron el contenido mineral óseo total y regional, al igual que la densidad mineral ósea utilizando absorciometría con rayos X de energía dual y absorciometría de fotón único, al igual que el recambio óseo, en 244 lactantes de 8 a 12 años de edad con antecedente de nacimiento prematuro. Estos neonatos habían sido alimentados ya fuera con leche materna de un banco de leche ( $n = 87$ ) o fórmula para prematuros ( $n = 96$ ), o leche materna extraída complementada con fórmula para prematuros ( $n = 36$ ). Quienes habían sido neonatos prematuros tenían una talla menor y eran más ligeros que los niños nacidos a término, a la vez que mostraban un contenido mineral óseo total significativamente menor. Sin embargo, el contenido mineral óseo era apropiado para el tamaño de los huesos y del cuerpo, lo que sugiere que la dieta temprana, a pesar de las grandes diferencias de consumo mineral, no afectó la masa ósea a los 8 a 12 años.

## **Magnesio**

De manera similar al calcio, el magnesio tiene una velocidad alta de acumulación *in utero* durante el tercer trimestre. El requerimiento de magnesio, calculado entre 8 y 15 mg/kg/día, es superior al de los neonatos a término. Se ha calculado que con la alimentación con leche materna (contenido de magnesio,  $\sim 1.3$  mmol/L), los neonatos prematuros reciben de 5.5 a 7.5 mg/kg/día, y la absorción del magnesio es mejor con la leche materna que con las fórmulas (73 vs. 48%). Se desconocen los efectos de la acumulación más intensa del magnesio en los neonatos prematuros alimentados con fórmula, en comparación con lo que se calcula que ocurre durante la vida intrauterina. No se han identificado criterios funcionales para el contenido de magnesio que reflejen los cambios dietéticos en los neonatos. Los consumos recomendados se calculan con base en una ingesta adecuada promedio de leche materna.<sup>33</sup> La hipomagnesemia transitoria se asocia tanto con hipocalcemia como con hiperfosfatemia, y es común en neonatos con restricción del crecimiento y en aquéllos con madres diabéticas.

## **Vitamina D**

Los requerimientos de vitamina D pueden modificarse con base en la disponibilidad de sustratos, como calcio, fósforo, magnesio y la vitamina misma. En el

humano, la 25-hidroxivitamina D [25(OH)D] es la forma circulante principal de la vitamina D una vez hidroxilada en el hígado, y también está implicada en la transferencia transplacentaria.<sup>34</sup> La definición ideal del requerimiento y las concentraciones óptimas de vitamina D deben calcularse con base en marcadores funcionales, como la absorción, la mineralización ósea y las concentraciones de PTH. Su función biológica principal en el humano es mantener las concentraciones séricas de calcio y fósforo en el intervalo normal. La vitamina D disponible para el neonato (a término) durante los primeros 6 meses de vida depende de la concentración de la vitamina en la madre durante el embarazo, y de la exposición posterior del neonato a la luz solar y la disponibilidad de la sustancia en la dieta. La leche materna contiene concentraciones bajas de vitamina D, y el calostro contiene en promedio  $397 \pm 216$  ng/L. Las concentraciones bajas de vitamina D son frecuentes en neonatos alimentados con leche materna o fórmula. Aunque no existe evidencia convincente, se acepta que una concentración sérica de 25(OH)D  $< 50$  nmol/L corresponde a una deficiencia, de 50 a 80 nmol/L a una insuficiencia, y  $> 80$  nmol/L se considera suficiente. El Institute of Medicine<sup>35</sup> define la suficiencia en 50 nmol/L, al riesgo de deficiencia en  $< 30$  nmol/L, y a la insuficiencia en 30 a 50 nmol/L. En neonatos prematuros, los requerimientos y las concentraciones se extrapolan a partir de los estudios en adultos. Los neonatos prematuros tienen un riesgo singular de desarrollar osteopatía metabólica debido a la dificultad para alcanzar un consumo adecuado de calcio, fósforo y vitamina D, por la inmovilidad relativa, la nutrición parenteral total prolongada, la alimentación con leche materna no fortificada, y por los efectos secundarios de medicamentos de uso frecuente, como diuréticos y esteroides. El consumo sugerido varía desde 400 UI/día<sup>36,37</sup> hasta un nivel superior recomendado de 1 000 UI/día, emitido por el Institute of Medicine.<sup>38</sup> La American Academy of Pediatrics publicó en fecha reciente lineamientos nuevos para el manejo de neonatos prematuros: peso al nacer  $< 1 500$  g, 200 a 400 UI de vitamina D/día;  $> 1 500$  g, 400 UI/día hasta un máximo de 1 000 UI/día.<sup>39</sup> La evidencia obtenida a partir de un estudio controlado y aleatorizado reveló que la administración de 200 a 400 UI/kg/día mantiene concentraciones normales de vitamina D.<sup>40</sup> Las dosis más altas pudieran acelerar el recambio óseo.<sup>41</sup> Sin embargo, los beneficios a corto plazo del consumo elevado de vitamina D sobre la condición mineral del hueso en neonatos pretérmino desaparecen entre los 9 y 11 años, de manera similar a los efectos identificados con distintas dosis de calcio.<sup>42</sup>

## Hierro

Los neonatos con PBN y pretérmino tienen un riesgo elevado de deficiencia de hierro, ya que éste proviene de la madre y se transfiere durante el último trimestre de la gestación. Se calcula que el contenido corporal de hierro en el neonato a término es de  $\sim 75$  mg/kg. Los neonatos prematuros tienen requerimientos de hierro más altos, en parte debido al crecimiento posnatal

rápido y de la depleción de las reservas de hierro por la extracción de sangre para realizar estudios de laboratorio. La leche materna contiene 0.5 mg/L de hierro elemental, y los neonatos prematuros alimentados al seno materno mantienen un balance negativo de hierro durante por lo menos los primeros 30 días de vida.<sup>43</sup> La deficiencia de hierro es la deficiencia de micronutrientes más frecuente en todo el mundo, y entre sus factores de riesgo se encuentran el PBN, el consumo elevado de leche de vaca, el consumo escaso de dietas ricas en hierro y una condición socioeconómica más baja. Los estudios de observación han revelado una relación entre la deficiencia de hierro y el neurodesarrollo deficiente en neonatos y lactantes.<sup>44</sup> Una revisión Cochrane reciente concluyó que la administración de complementos enterales de hierro tanto en neonatos pretérmino como con PBN determina una mejoría de las concentraciones de hemoglobina y ferritina a las 8 semanas de edad.<sup>45</sup> Un número limitado de estudios sugiere que la deficiencia temprana de hierro también pudiera afectar de manera adversa la función neurológica y el neurodesarrollo en los neonatos prematuros. En comparación con neonatos sin anemia y con reservas normales de hierro, los prematuros con anemia (Hgb,  $\leq 10$  g/dL) y con reservas escasas de hierro (ferritina sérica,  $\leq 76$   $\mu$ g/L) tuvieron un mayor número de reflejos neurológicos anómalos a las 37 semanas de edad posmenstrual.<sup>46</sup> También se ha demostrado que son más frecuentes las anomalías neurológicas leves a los 5 años de edad en individuos con antecedente de nacimiento prematuro que recibieron complementos de hierro a partir de los 2 meses de edad, en comparación con quienes los recibieron desde las 2 semanas tras el nacimiento.<sup>47</sup>

Como se indica antes, la leche materna tiene un contenido bajo de hierro y debe fortificarse. De manera similar, es necesario recurrir a fórmulas fortificadas con hierro si no se alimenta con leche materna. Las fórmulas que contienen entre 5 y 9 mg/L de hierro parecen cubrir los requerimientos para la eritropoyesis en neonatos prematuros saludables durante los primeros 6 meses de vida.<sup>48</sup> Sin embargo, 18% de los neonatos que recibieron una fórmula con 9 mg/L y 30% de quienes recibieron una fórmula con 5 mg/L desarrollaron deficiencia de hierro (ferritina sérica,  $< 10$   $\mu$ g/L) entre los 4 y 8 meses de edad en ese estudio.<sup>48</sup> Las recomendaciones actuales consisten en aportar un consumo dietético de hierro de 2 mg/kg/día para los neonatos con peso al nacer de 1 500 a 2 500 g, y de 2 a 3 mg/kg/día en aquéllos con peso inferior a 1 500 g. El hierro debe iniciarse después de las 2 semanas de edad. Si se utiliza eritropoyetina, se requieren cantidades mayores de hierro, 6 mg/kg/día, durante el periodo en que se aplica.<sup>49</sup> Otra estrategia para reducir el riesgo de deficiencia de hierro depende del momento en que se pinza el cordón umbilical. Andersson y colaboradores,<sup>50</sup> asignaron manera aleatoria a 400 neonatos a término suecos para someterlos a un pinzamiento tardío ( $> 3$  min) o temprano ( $< 10$  s), y demostraron un efecto significativo sobre las concentraciones neonatales de hierro y también una reducción significativa



de la proporción de neonatos con deficiencia de hierro a los 4 meses de edad (0.6 vs. 5.7%,  $p = 0.01$ ). No se identificó incremento de la ictericia neonatal o algún efecto adverso. Un análisis Cochrane que tomó como base estudios realizados en países con ingresos bajos, también concluyó que el pinzamiento tardío del cordón umbilical mejora el contenido de hierro en el neonato.<sup>51</sup>

## **Cobre**

El cobre es esencial para enzimas con relevancia fisiológica, como la lisiloxidasa, la elastasa, la monoaminoxidasa, la ceruloplasmina y la superóxido dimutasa cobre-zinc. La deficiencia de cobre se relaciona con el compromiso de la actividad de estas enzimas. Además, se han descrito transportadores de cobre (ATP7A, ATP7B, Ctr1), y pudieran jugar algún papel en los trastornos genéticos del metabolismo del cobre. La deficiencia de cobre grave es una condición poco frecuente relacionada con anemia, neutropenia, trombocitopenia y osteoporosis.<sup>52</sup> La leche materna contiene concentraciones bajas de cobre, 0.2 a 0.4 mg/L.<sup>53</sup> Las recomendaciones más recientes para el consumo de cobre se ubican entre 120 y 150 mcg/kg/día.<sup>12,54</sup> En fecha más reciente, un cálculo obtenido a partir de nueve estudios clínicos sugirió que los requerimientos de cobre por vía enteral pudieran ser de 210 a 232 mcg/kg/día si el consumo de zinc es de 2 a 2.25 mg/kg/día, con el objetivo de alcanzar una retención neta de cobre de 30 mcg/kg/día.<sup>19</sup>

Un trastorno recesivo ligado al X del metabolismo del cobre, el síndrome de Menkes, es poco frecuente, pero se manifiesta poco después del nacimiento con anemia, cabello acerado y degeneración cerebral progresiva.<sup>55</sup> La enfermedad de Wilson es otro trastorno autosómico recesivo del metabolismo del cobre, que trae consigo efectos tóxicos causados por la sustancia; el cobre se acumula en el hígado y el cerebro, y los síntomas incluyen cirrosis, lesiones oftálmicas (anillo de Kayser-Fleischer) y problemas neurológicos.<sup>56</sup>

## **Zinc**

El zinc es abundante en el cuerpo humano, y ocupa el segundo lugar después del hierro entre los oligoelementos. Es esencial para muchas enzimas y forma parte de las metaloproteínas y las proteínas de unión del cobre. El zinc desempeña un papel importante en el crecimiento, la diferenciación tisular, la apoptosis y la transducción de señales. La deficiencia grave de zinc en lactantes y niños se caracteriza por un exantema cutáneo típico, diarrea y crecimiento lento.<sup>57</sup> La homeostasis del zinc se mantiene gracias a la regulación de su absorción y su secreción endógena en el tubo digestivo. La deficiencia marginal de zinc es difícil de diagnosticar, debido a que se carece de marcadores confiables del contenido de zinc.<sup>58</sup> Las recomendaciones actuales de zinc para neonatos prematuros se encuentran en el intervalo de 1 a 2 mg/kg/día.

No se sabe mucho sobre la velocidad de acumulación del zinc en el feto, los efectos de su consumo sobre otros micronutrientes, y el efecto que sobre éste tienen las enfermedades. Se publicó en fecha reciente un resumen de hallazgos significativos obtenidos en estudios clínicos sobre administración de complementos.<sup>19</sup> El requerimiento calculado de zinc es cercano a 400 mcg/kg/día en los neonatos prematuros de 30 a 32 semanas de gestación. Al extrapolar información derivada de distintos estudios metabólicos, se calcula que un consumo de 2 a 2.5 mcg/kg/día permitiría lograr la retención del zinc.<sup>19</sup> Los neonatos a término alimentados al seno materno cuentan con una protección relativa contra la deficiencia del zinc, ya que se encuentra en concentraciones altas en el calostro, que disminuyen en el transcurso de 3 meses. Sin embargo, la deficiencia de zinc es relevante en los neonatos prematuros y en quienes presentan pérdidas por diarrea como consecuencia del síndrome de intestino corto. Los alimentos complementarios deben contar con un contenido alto de zinc similar al del hierro, en particular cuando se desteta al lactante. Domellof<sup>29</sup> recomienda un consumo enteral de 1.4 a 2.5 mg/kg/día, y una provisión parenteral de 400 mcg/kg/día.

### **Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga**

Durante el último trimestre del embarazo y los primeros 18 meses después del nacimiento, se acumulan ácido araquidónico y docosahexaenoico en la corteza cerebral<sup>59,60</sup> (<http://journal.frontiersin.org/Journal/10.3389/fnhum.2013.00774/full>). Esta fase del desarrollo humano con su brote de crecimiento cerebral<sup>61</sup> determina una vulnerabilidad particular a las deficiencias nutricionales.<sup>62</sup> Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga (AGPCL) resultan críticos para el neurodesarrollo, y el tema se ha estudiado en forma extensa. En neonatos pretérmino, los AGPCL son de particular importancia, ya que no cuentan con el beneficio de la transferencia placentaria, y se depende de fuentes dietéticas para su obtención. Entre los efectos potenciales del uso de complementos de AGPCL se encuentran los visuales y los cognitivos. Numerosos estudios han informado los efectos de los AGPCL sobre el cerebro en desarrollo.<sup>63</sup> Una revisión Cochrane<sup>64</sup> concluyó que no pudieron demostrarse efectos benéficos o negativos claros en neonatos prematuros que recibieron una fórmula complementada con AGPCL. Varios estudios que informan los resultados de la administración de complementos de AGPCL fueron resumidos por Lapapillonne y colaboradores,<sup>63</sup> Los estudios en los que se utilizan dosis más altas de complementos de ácido docosahexaenoico (0.5% de ácidos grasos totales, en comparación con 0.2 a 0.4% utilizados antes) informaron una mejoría del crecimiento y, además, un mejor neurodesarrollo en hombres.<sup>65</sup> Otros estudios han tenido efectos ambivalentes.<sup>66,67</sup> En un metaanálisis más reciente, no pudo demostrarse algún efecto significativo sobre la cognición temprana del lactante con el uso de complementos de

AGPCL.<sup>68</sup> Así, según lo indicado por Lapapillonne y colaboradores,<sup>63</sup> se ha reconocido la calidad “esencial” del ácido araquidónico y el ácido docosa-hexaenoico, y deben conservarse las recomendaciones actuales.<sup>12</sup>

## **Alimentación de neonatos con peso bajo al nacer y restricción del crecimiento**

Los requerimientos específicos de esta cohorte de neonatos se desconocen. Por lo tanto, las metas indicadas<sup>69</sup> son similares a las de neonatos prematuros. La OMS evaluó estudios realizados en neonatos con peso < 2 500 g o edad gestacional < 37 semanas. No se especificaron los requerimientos nutricionales para los neonatos con restricción del crecimiento. Se recomendó altamente la alimentación al seno materno o la provisión de leche materna.

En resumen, la nutrición de los neonatos prematuros y con PBN es un continuo, desde el nacimiento hasta el egreso y en forma posterior. Si bien este capítulo se concentra en la nutrición enteral, se requiere atención particular al administrar nutrición parenteral, alimentar con leche materna y elegir las fórmulas apropiadas con base en el peso al nacer. Es necesario seguir las recomendaciones actuales, ya que la mayor parte de los estados de deficiencia son sensibles de prevención y la meta es promover en lo posible el crecimiento y el desarrollo óptimos.

## **Declaración de conflictos de interés**

El autor declara que no tiene conflictos de intereses financieros o de otro tipo en relación con el contenido de este capítulo.

## **Referencias**

- 1 UNICEF, WHO: Low Birthweight: Country, Regional and Global Estimates. New York, UNICEF, 2004.
- 2 Villar J, Belizan JM: The relative contribution of prematurity and fetal growth retardation to low birth weight in developing and developed societies. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143: 973–978.
- 3 Barker DJP (ed): Fetal and Infant Origins of Disease. London, BMJ Books, 1992.
- 4 Ramakrishnan U: Nutrition and low birth weight: from research to practice. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 17–21.
- 5 Kramer MS: Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987; 80: 502–511.
- 6 UN, Administrative Committee on Coordination – Subcommittee on Nutrition: Second Report on the World Nutrition Situation. Geneva, UN, 1992.
- 7 Bhatia J: Human milk and the premature infant. *Ann Nutr Metab* 2013; 62(suppl 3):8–14.
- 8 te Braake FW, van den Akker CH, Wattimena DJ, et al: Amino acid administration to premature infants directly after birth. *J Pediatr* 2005; 147: 457–461.
- 9 Trivedi A, Sinn JKH: Early versus late administration of amino acids in preterm infants receiving parenteral nutrition. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD00871.
- 10 Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, et al: Aggressive early total parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol* 2004; 24:482–486.

- 11 Schanler RJ: Approach to enteral nutrition in the premature infant. *UpToDate* 2014.
- 12 Agostini C, Buonocore G, Carnielli VP, et al: Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50:85–91.
- 13 Bauer J, Gerss J: Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 2011; 30: 215–220.
- 14 Ballard O, Morrow AL: Human milk composition: nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin North Am* 2013;60: 49–74.
- 15 Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ: Body composition of the reference fetus. *Growth* 1976;40:329–341.
- 16 Rigo J, De Curtis M, Pieltain C, et al: Bone mineral metabolism in the micro-premie. *Clin Perinatol* 2000;27:140–170.
- 17 Rigo J, Pieltain C, Salle B, Senterre J: Enteral calcium, phosphate and vitamin D requirements and bone mineralization in preterm infants. *Acta Paediatr* 207;96:969–974.
- 18 Venketaraman PS, Blick KE, Fry HD, et al: Postnatal changes in calcium-regulating hormones in very-low-birth-weight infants. *Am J Dis Child* 1985;139:913–916.
- 19 Bhatia J, Griffin I, Anderson D, et al: Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant. *J Pediatr* 2013;162:S48–S55.
- 20 Schauburger CW, Pitkin RM: Maternal-perinatal calcium relationships. *Obstet Gynecol* 1979;53:74–76.
- 21 Shaw AJ, Mughal MZ, Mohammed T, et al: Evidence for active maternofetal transfer of magnesium across the in situ perfused rat placenta. *Pediatr Res* 1990;27:622–625.
- 22 Uriu-Hare JY, Stern JS, Reaven GM, Keen CL: The effect of maternal diabetes on trace element status and fetal development in the rat. *Diabetes* 1985;34:1031–1040.
- 23 Pedersen JF, Molsted L: Early growth retardation in diabetic pregnancy. *BMJ* 1979;1:18.
- 24 Garland HO: New experimental data on the relationship between diabetes mellitus and magnesium. *Magnes Res* 1992;4:193.
- 25 Bauer J, Gerss J: Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants. *Clin Nutr* 2011;30:215–220.
- 26 Zeigler EE: Meeting the nutritional needs of the low birth weight infant. *Ann Nutr Metab* 2011; 58(suppl 1):8–18.
- 27 Adamkin D, Radmacher PG: Fortification of human milk in very low birth weight infants (VLBW <1,500 g birth weight). *Clin Perinatol* 2014;41:405–421.
- 28 Kuschel CA, Harding JE: Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD000343.
- 29 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;CD004866.
- 30 Aimone A, Rovet J, Ward W, et al: Growth and body composition of human milk-fed premature infants provided with extra energy and nutrients early after hospital discharge: 1-year follow-up. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:456–466.
- 31 Hovi P, Andersson S, Jarvenpaa AL, et al: Decreased bone mineral density in adults born with very low birth weight: a cohort study. *PLoS* 2009;e1000135.
- 32 Fewtrell MS, Prentice A, Jones SC, et al: Bone mineralization and turnover in preterm infants at 8–12 years of age: the effect of early diet. *J Bone Miner Res* 1999;14:810–820.
- 33 Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes: Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. Washington, National Academies Press, 1997.
- 34 Gray TK, Lowe W, Lester GE: Vitamin D and pregnancy: the maternal-fetal metabolism of vitamin D. *Endocr Rev* 1981;2:264–274.
- 35 [www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-calcium-and-vitamin-D.aspx](http://www.iom.edu/Reports/2010/Dietary-Reference-Intakes-for-calcium-and-vitamin-D.aspx).
- 36 Wagner CL, Greer FR: Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008;122:1142–1152.

- 37 Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al: Vitamin D in the healthy pediatric population: a position paper. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2013; 56: 691–701.
- 38 www.ion.edu/...Vitamin-D/Vitamin%20D%20and%20calcium%202010%20Report%20Brief.
- 39 Abrams SA, Committee on Nutrition: Calcium and vitamin D requirements of enterally fed preterm infants. *Pediatrics* 2013;131:e1676–e1683.
- 40 Backstrom MC, Maki R, Kuusela AL, et al: Randomized controlled trial of vitamin D supplementation on bone density and biochemical indices in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;80:F161–F166.
- 41 Kislal FM, Dilmen U: Effect of different doses of vitamin D on osteocalcin and deoxy pyridinoline in preterm infants. *Pediatr Int* 2008;50:204–207.
- 42 Backstrom MC, Maki T, Kuusela AL, et al: The long-term effect of early mineral, vitamin D, and breast milk intake on bone mineral status in 9–11 year-old children born prematurely. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:575–582.
- 43 Shaw JC: Iron absorption by the premature infant. The effect of transfusion and iron supplements on the serum ferritin levels. *Acta Paediatr Scand* 1982;299:83–89.
- 44 Lozoff B, Beard J, Connor J, et al: Long-lasting neural and behavioral effects of iron deficiency in infancy. *Nutr Rev* 2006; 64:S34–S43.
- 45 Mills RJ, Davies MW: Enteral iron supplementation in preterm and low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;CD005095.
- 46 Armony-Sivan R, Eidelman AI, Lanir A, et al: Iron status and neurobehavioral development of premature infants. *J Perinatol* 2004;24:757–762.
- 47 Steinmacher J, Pohlandt F, Bode H, et al: Randomized trial of early versus late enteral iron supplementation in infants with a birth weight of less than 1,301 grams: neurocognitive development at 5.3 years' corrected age. *Pediatrics* 2007; 120:538–546.
- 48 Griffin IJ, Cooke RJ, Reid MM, et al: Iron nutritional status in preterm infants fed formulas fortified with iron. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F45–F49.
- 49 Domellof M: Nutritional care of premature infants: microminerals; in Koletzko B, Poindexter B, Uauy R (eds): *Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines*. World Rev Nutr Diet. Basel, Karger, 2014, vol 110, pp 121–139.
- 50 Andersson O, Hellstrom-Westas L, Andersson D, et al: Effect of delayed versus early umbilical cord clamping on neonatal outcomes and iron status at 4 months: a randomized controlled trial. *BMJ* 2011;343:d7157.
- 51 McDonald SJ, Middleton P: Effect of timing of umbilical cord clamping of term infants on maternal and neonatal outcomes. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD004074.
- 52 Cordano A: Clinical manifestations of nutritional copper deficiency in infants and children. *Am J Clin Nutr* 1988;67:1012S–1016S.
- 53 Casey CE, Neville MC, Hambidge KM: Studies in human lactation: secretion of zinc, copper, and manganese in human milk. *Am J Clin Nutr* 1989;49:773–785.
- 54 Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin S: *Nutritional Needs of the Premature Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines*, ed 2. Baltimore, Williams and Wilkins, 2005.
- 55 Danks DM, Campbell PE, Stevens BJ, et al: Menke's kinky hair syndrome: an inherited defect in copper absorption with wide spread effects. *Pediatrics* 1972;50:188–201.
- 56 Danks DM: Disorders of copper transport; in Cribber CL, Beaudet AL, Sly WS, Valle D (eds): *The Metabolic and Molecular Basis of Inherited Disease*. New York, McGraw-Hill, 1995, pp 2211–2235.
- 57 Walravens PA: Nutritional importance of copper and zinc in neonates and infants. *Clin Chem* 1980;26:185–189.
- 58 Institute of Medicine Food and Nutrition Board, Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Intervals: *Dietary Reference Intervals for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc*. Washington, National Academies Press, 2001, pp 442–501.
- 59 Martinez M, Conde C, Ballabriga A: Some chemical aspects of human brain development. II. Phosphoglyceride fatty acids. *Pediatr Res* 1974;8:93–102.

- 60 Clandinin MT, Chappell JE, Leong S, et al: Intrauterine fatty acid accretion rates in human brain: implications for fatty acid requirements. *Early Hum Dev* 1980; 4:121–129.
- 61 Martinez M, Mougan I: Fatty acid composition of human brain phospholipids during normal development. *J Neurochem* 1998; 71: 2528–2533.
- 62 Loletzko B, Innis SM: Lipids; in Tsang RC, Uauy R, Koletzko B, Zlotkin SH (eds): *Nutrition of the Preterm Infant: Scientific Basis and Practical Guidelines*. Cincinnati, Digital Educational Publishing, 2005, pp 97–140.
- 63 Lapapillonne A, Groh-Wargo S, Lozano Gonzalez CH, Uauy R: Lipid needs of preterm infants: updated recommendations. *J Pediatr* 2013; 162:S37–S47.
- 64 Schulzke SM, Patole SK, Simmer K: Long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infant. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD000375.
- 65 Fewtrell MS, Abbott RA, Kennedy K, et al: Randomized double-blind trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation with fish oil and borage oil in preterm infants. *J Pediatr* 2004; 144: 471–479.
- 66 Makrides M, Gibson RA, McPhee A, et al: *JAMA* 2009; 301: 175–172.
- 67 Smithers LG, Collins CT, Simmonds LA, et al: Feeding preterm infants milk with a higher dose of docosahexaenoic acid than that used in current practice does not influence language or behavior in early childhood: a follow-up study of a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2010; 91: 628–634.
- 68 Qawasmi A, Landeros-Weisenberger A, Leckman JF, Bloch MH: Meta-analysis of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of formula and infant cognition. *Pediatrics* 2012; 129: 1141–1149.
- 69 Edmond K, Bahl R, WHO: *Optimal Feeding of Low-Birth-Weight Infants: Technical Review*. Geneva, WHO, 2006.

# **¿Debemos promover el crecimiento de recuperación o la aceleración del crecimiento en los neonatos con peso bajo al nacer?**

*Atul Singhal*

El concepto de que los patrones de crecimiento en la fase temprana de la vida pueden influir sobre, o programar, la salud a largo plazo, se ha convertido en el centro de atención de gran parte de la investigación reciente. En particular, el impacto del crecimiento de recuperación (la velocidad de crecimiento superior a la esperada que se identifica tras la recuperación de una enfermedad o periodo de ayuno)<sup>1</sup> o la aceleración del crecimiento (cruce del peso o la talla hacia el percentil superior)<sup>2</sup> sobre la salud posterior ha generado interés considerable. Este patrón de crecimiento se identifica la mayoría de las veces en el periodo posnatal en neonatos con peso bajo al nacer (PBN), un problema que afecta a más de 20 millones de neonatos cada año en todo el mundo. Sin embargo, un tema considerable de debate es si debe promoverse de manera activa el crecimiento de recuperación en estos neonatos (p. ej., al promover un plano superior de la nutrición).

El hecho de que se presente “crecimiento de recuperación” en especies animales tan diversas como los mamíferos, las aves y los peces, así como en el humano, sugiere que este patrón de crecimiento debe conferir una ventaja para la supervivencia. Sin embargo, la observación de que los animales o los humanos de ordinario no crecen tan rápido como pudieran hacerlo (p. ej., la velocidad identificada durante el crecimiento de recuperación) sugiere que el crecimiento más rápido también debe implicar un costo biológico. Por ende, existe una compensación, que busca optimizar las trayectorias de crecimiento entre las ganancias a corto plazo y los costos a largo plazo.<sup>3</sup> Las ventajas a corto plazo del crecimiento posnatal en neonatos con PBN son bien reconocidas e incluyen, por ejemplo, un riesgo menor de hospitalización en los nacidos en ambientes más pobres. Sin embargo, los costos a largo plazo de este patrón de crecimiento son cada vez más evidentes.

La evidencia en cuanto a los efectos adversos a largo plazo del crecimiento posnatal más rápido surgió en primer lugar a partir de modelos animales estudiados en la década de 1930, y se ha confirmado ahora en

muchos estudios epidemiológicos realizados en humanos. El crecimiento posnatal acelerado se relaciona con un riesgo posterior de obesidad, diabetes y enfermedad cardiovascular.<sup>4</sup> Este fenómeno se identifica tanto en neonatos prematuros como a término, ya sea con peso apropiado o pequeños para la edad gestacional (PEG), y tanto en países desarrollados como en aquéllos en desarrollo. Es importante mencionar que el seguimiento de los estudios aleatorizados respalda un vínculo causal entre el crecimiento infantil y el riesgo posterior de enfermedad metabólica. Por ejemplo, los neonatos a término PEG asignados de manera aleatoria para recibir fórmulas enriquecidas con nutrimentos (que incrementaron su ganancia ponderal) tuvieron una presión arterial diastólica más alta entre los 6 y 8 años de edad y, en dos estudios, una masa adiposa entre 18 y 38% mayor a la edad de 5 y 8 años que los controles (según la revisión de Singhal;<sup>4</sup>). Resulta interesante que las diferencias en la masa adiposa y la presión arterial entre los grupos aleatorizados durante la niñez se relacionaron con la velocidad de ganancia ponderal en los periodos neonatal y de lactancia, lo que sugiere una relación “dosis-respuesta” entre el crecimiento temprano y el riesgo cardiovascular posterior. En general, estos estudios sugieren un efecto importante. Por ejemplo, un riesgo posterior de obesidad superior a 20% puede explicarse a partir de la velocidad de ganancia ponderal en el lactante, y el riesgo relativo de obesidad posterior asociado con una ganancia ponderal más rápida durante estos periodos varía entre 1.2 y cifras tan elevadas como 5.7 (según la revisión de Singhal;<sup>4</sup>).

Con base en los riesgos y beneficios, es probable que el patrón óptimo de crecimiento posnatal difiera entre poblaciones. En neonatos prematuros, el crecimiento posnatal más rápido predispone a factores de riesgo cardiovasculares, pero mejora la función cognitiva a largo plazo. De esta manera, la política actual es promover el crecimiento acelerado mediante el incremento del consumo nutrimental (p. ej., utilizando fórmulas para prematuros, más ricas en nutrimentos). En la actualidad se desconoce si esta misma política debe aplicarse al neonato prematuro de mayor tamaño. De manera similar, en los lactantes provenientes de regiones empobrecidas, los beneficios a corto plazo del crecimiento posnatal más rápido pudieran rebasar a cualquier desventaja a largo plazo. Resulta incierto si consideraciones similares apliquen a los neonatos con PBN en los países en transición. Para los neonatos a término PEG de los países desarrollados, la promoción del crecimiento de recuperación mediante la administración de complementos nutricionales representa pocas ventajas para la salud a corto o largo plazo.<sup>5</sup> Esta revisión toma en consideración los efectos que tiene el crecimiento posnatal más rápido sobre la programación en tales lactantes, concentrándose en la biología subyacente y su impacto clínico.



## Referencias

- 1 Tanner JM: Catch-up growth in man. *Br Med Bull* 1981; 37:233–238.
- 2 Singhal A, Lucas A: Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004; 363:1642–1645.
- 3 Metcalfe NB, Monaghan P: Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends Ecol Evol* 2001; 16:254–260.
- 4 Singhal A: The global epidemic of noncommunicable disease: the role of early-life factors; in Black RE, Singhal A, Uauy R (eds): *International Nutrition: Achieving Millennium Goals and Beyond*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser. Vevey, Nestec/Basel, Karger, 2014, vol 78, pp 123–132.
- 5 Lundgren EM, Tuvemo T: Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22:477–488.

Embleton ND, Katz J, Ziegler EE (eds): Low-Birthweight Baby: Born Too Soon or Too Small. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser, vol 81, pp 51–60, (DOI: 10.1159/000365803) Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel, © 2015

# ¿Debemos promover el crecimiento de recuperación o la aceleración del crecimiento en los neonatos con peso bajo al nacer?

Atul Singhal

Childhood Nutrition Research Centre, Institute of Child Health, University College London, Londres, RU

## Resumen

La idea de que el crecimiento de recuperación o la aceleración del crecimiento tienen efectos adversos sobre la salud a largo plazo ha generado gran debate. Este patrón de crecimiento se identifica la mayoría de las veces tras el nacimiento de neonatos con peso bajo al nacer (PBN); un problema mundial que afecta a más de 20 millones de neonatos cada año. El crecimiento posnatal más rápido puede traer consigo beneficios a corto plazo, pero incrementa el riesgo de envejecimiento, obesidad y enfermedad metabólica a largo plazo. En consecuencia, el patrón óptimo de crecimiento posnatal no está identificado, y es probable que difiera entre poblaciones. En los neonatos que nacen en forma prematura, el crecimiento posnatal más rápido mejora la función cognitiva a largo plazo, pero se relaciona con factores de riesgo posteriores para la enfermedad cardiovascular (ECV). De esta manera, al hacer un balance, la política actual es promover el crecimiento más rápido, al incrementar el consumo de nutrientes (p. ej., al utilizar fórmulas para prematuros, con mayor contenido nutricional). Se desconoce si esta misma política debería aplicarse a los neonatos pretérmino de mayor tamaño. De manera similar, en los neonatos provenientes de regiones empobrecidas, los beneficios a corto plazo del crecimiento posnatal más rápido pudieran rebasar las desventajas a largo plazo. Sin embargo, resulta incierto si esto es válido para los neonatos de los países en transición. En los neonatos a término de los países desarrollados, el crecimiento de recuperación respaldado con complementos nutricionales implica pocas ventajas para la salud tanto a corto como a largo plazo. Por lo tanto, en general, es poco factible una solución de “una talla para todos” en cuanto al patrón óptimo de crecimiento posnatal.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

## Introducción

Por lo general, el crecimiento, definido de la manera más simple como el incremento cuantitativo de la masa o el tamaño corporal, se encuentra bajo una regulación estrecha, y sigue una vía regular y predecible. En consecuencia, la vigilancia de la velocidad de crecimiento es uno de los mejores índices de salud en el niño, y una parte esencial de los cuidados pediátricos. El patrón de crecimiento no sólo es un marcador del bienestar físico y emocional inmediato del niño, sino que tiene implicaciones a largo plazo para la salud. Por lo tanto, desde la perspectiva histórica, lograr un crecimiento adecuado y prevenir el crecimiento insuficiente ha sido la principal prioridad de la investigación clínica y de la práctica pediátrica.

El crecimiento deficiente tiene numerosas causas, y la recuperación a partir del mismo suele ir seguida de una velocidad de crecimiento por mucho superior a la esperada. Esta fase de compensación del crecimiento o “crecimiento de recuperación” ha sido tema de investigación y debate intensos, en particular a la luz de la evidencia reciente de que el crecimiento “acelerado” o demasiado rápido tiene efectos negativos sobre el riesgo de enfermedades no transmisibles a largo plazo. El crecimiento de recuperación se identifica con más frecuencia justo después del nacimiento en los lactantes con peso bajo al nacer (PBN), un problema que afecta a más de 20 millones de neonatos cada año en todo el mundo.<sup>1</sup> Sin embargo, los factores que contribuyen a este patrón de crecimiento y sus consecuencias sobre la salud a largo plazo se comprenden en forma deficiente. La relación riesgo-beneficio del crecimiento posnatal más rápido pudiera diferir entre poblaciones (p. ej., en neonatos prematuros y a término, o en neonatos originarios de países desarrollados o en desarrollo). Como consecuencia, sigue siendo tema de controversia si debe promoverse de manera activa (p. ej., al incrementar el consumo de nutrientes) el crecimiento de recuperación posnatal. Esta revisión analiza la evidencia de los efectos del crecimiento posnatal más rápido sobre la salud a largo plazo, concentrándose en la biología y el impacto clínico que tiene en neonatos a término en los países desarrollados. No hace referencia a las causas y las consecuencias de la desnutrición posnatal (p. ej., detención del crecimiento), un problema mundial importante, que se conoce que tiene efectos adversos sobre la salud a largo plazo en el adulto y sobre el capital humano.<sup>2</sup>

## Terminología y antecedentes

El fenómeno de un crecimiento más rápido que el esperado en un niño se reconoció desde los siglos XVIII y XIX como el patrón de crecimiento en respuesta a la recuperación tras una enfermedad.<sup>3</sup> Sin embargo, este patrón de crecimiento se confundía con el crecimiento más rápido relacionado con el brote de crecimiento

de la adolescencia, lo que generó la idea de que para que ocurriera el brote de crecimiento en el adolescente el niño tenía que enfermar en primer lugar. El concepto de “crecimiento de recuperación” fue descrito en términos formales por primera vez en 1954 por Bauer, quien observó un crecimiento más rápido en 19 niños que se recuperaban del síndrome nefrótico (según revisión en la referencia 3). Este trabajo se amplió en 1963, cuando Prader demostró un crecimiento de recuperación relacionado con distintas afecciones clínicas.<sup>4</sup> Resulta importante que el crecimiento de recuperación se definió como la aceleración del crecimiento en respuesta a la *resolución de una enfermedad o la inanición*.<sup>4</sup> El crecimiento más rápido tras la resolución de una enfermedad también fue denominado por algunos “crecimiento compensador”. Sin embargo, como lo señaló Tanner,<sup>3</sup> este término en su origen se usó para hacer referencia al crecimiento excesivo de algún órgano cuando parte del mismo se extirpaba, o al crecimiento exagerado del miembro remanente de un par de órganos (p. ej., riñones) una vez que el otro era extirpado.

En la década de 1950 se reconoció que el crecimiento de recuperación ocurría como un fenómeno natural durante la niñez.<sup>3</sup> Los niños que eran pequeños en el momento de nacer crecían con más rapidez durante el periodo posnatal que aquéllos de mayor tamaño (y viceversa). Se asumió que este patrón de crecimiento correspondía al crecimiento de recuperación, y que los neonatos se estaban recuperando de una nutrición subóptima *in utero*. Sin embargo, el crecimiento posnatal temprano recibe influencia intensa de los genes, y los neonatos que portan genes para tener un gran tamaño pero nacen de madres pequeñas muestran un crecimiento posnatal más rápido (y viceversa). Este ajuste de tamaño ocurre poco después del nacimiento, y se ha descrito durante muchos años en modelos animales. En los experimentos clásicos de Walton y Hammond, los potros de caballos de talla pequeña (Shetland) cruzados con caballos de talla grande (Shire) mostraban un crecimiento más rápido después del nacimiento (y viceversa) (según revisión en la referencia 3). El mismo fenómeno se identifica en el humano (véase la sección sobre “mecanismos”, más adelante). Por lo tanto, el crecimiento más rápido tras el nacimiento es un patrón natural y no necesariamente corresponde al crecimiento de recuperación (es decir, aquél que ocurre como consecuencia de un periodo de nutrición subóptima *in utero*).

También es posible identificar una tasa de crecimiento mucho mayor que la esperada tras el nacimiento como consecuencia de cambios realizados en el plano de la nutrición. Este fenómeno fue confirmado por primera vez por McCance en la década de 1960, quien demostró que la alimentación excesiva de las ratas durante una ventana crítica de la vida posnatal temprana incrementaba de manera permanente el tamaño corporal posterior.<sup>5</sup> Efectos similares de una nutrición posnatal temprana más intensiva tienen lugar en humanos. Los neonatos prematuros que se asignaron de manera aleatoria

para recibir una dieta con mayor contenido de nutrientes (fórmula infantil enriquecida con nutrientes) en comparación con una dieta con un contenido más bajo de nutrientes (leche materna o fórmula estandarizada) tuvieron una mayor propensión a la obesidad, la dislipidemia, el incremento de la presión arterial y la resistencia a la insulina durante la adolescencia.<sup>6</sup> El crecimiento más rápido durante el periodo neonatal y la lactancia también se asoció con la resistencia a la insulina, los marcadores de la inflamación, la presión arterial elevada y la disfunción endotelial (una fase temprana del proceso aterosclerótico).<sup>6</sup> A partir de esta información, y con base en estudios epidemiológicos previos en los que se vincula la ganancia ponderal posnatal más rápida con un riesgo mayor de obesidad posterior, se propuso la hipótesis de la “aceleración del crecimiento” posnatal.<sup>6</sup> Este concepto sugiere que el cruce hacia percentiles superiores (para el peso o la talla) pudiera explicar en parte los efectos adversos a largo plazo sobre la salud que se observan en los neonatos pequeños para la edad gestacional (PEG; que muestran un crecimiento “de recuperación” de inmediato después del nacimiento) y los beneficios cardiovasculares a largo plazo de los neonatos alimentados al seno materno (que presentan una nutrición subóptima relativa y tienen un crecimiento más lento en comparación con aquéllos que reciben fórmula).<sup>6</sup> El concepto de “aceleración del crecimiento” se eligió de manera específica porque no asume las causas del crecimiento posnatal más rápido y abarca diversas etiologías potenciales, como el crecimiento más rápido que deriva de la recuperación tras una enfermedad o un periodo de inanición (es decir, “crecimiento de recuperación”), de factores genéticos, o del crecimiento acelerado que deriva de un plano superior de nutrición posnatal.

### **El impacto de la aceleración del crecimiento sobre la salud a largo plazo**

El hecho de que se presente una “recuperación” en especies animales tan diversas como los mamíferos, las aves y los peces, así como en el humano, sugiere que este patrón de crecimiento debe corresponder a una respuesta para adaptación con conservación evolutiva.<sup>7,8</sup> Estos efectos benéficos pueden incluir una maduración más rápida y, por lo tanto, un éxito reproductivo mayor, y una probabilidad más alta de supervivencia como consecuencia del mayor tamaño durante la fase temprana de la vida (p. ej., protección contra predadores, enfermedad infecciosa o inanición).<sup>7,8</sup> Sin embargo, el hecho de que los humanos y los animales no crezcan con la rapidez de la que son capaces (p. ej., como se observa durante el crecimiento de recuperación), sugiere que el crecimiento más rápido durante una fase temprana de la vida también debe implicar un costo biológico. Por lo tanto, existe una compensación para optimizar las trayectorias de crecimiento entre los beneficios a corto plazo y los costos a largo plazo, el

concepto de “crezca ahora, pague después”.<sup>7</sup> Estas ventajas a corto plazo derivadas de un crecimiento más rápido durante la lactancia, ya sea en los nacidos con PBN o PEG, se reconoce en forma precisa e incluye, por ejemplo, un riesgo más bajo de hospitalización en los ámbitos más pobres.<sup>9</sup> El costo a largo plazo de este crecimiento más veloz, sin embargo, es el aumento del riesgo de presentar enfermedades no transmisibles. Resulta importante, porque los efectos del crecimiento posnatal más rápido sobre el riesgo de diabetes, ECV, e incluso, un envejecimiento más precoz, suelen hacerse evidentes en una fase posterior de la vida, tras la reproducción, estas “enfermedades” no reciben gran influencia de las presiones selectivas.

El concepto de que la aceleración del crecimiento tiene consecuencias adversas para la salud a largo plazo recibe ahora respaldo sólido de evidencia muy abundante. La asociación tiene plausibilidad biológica y es posible reproducirla en el medio experimental en distintos modelos animales.<sup>10-12</sup> En el humano, la ganancia ponderal más rápida durante el periodo neonatal y la lactancia (en el que se cruza hacia percentiles de peso superiores) se asocia con un riesgo mayor de obesidad posterior en más de 30 estudios (que se resumen en cinco revisiones sistemáticas).<sup>13-17</sup> La evidencia es constante en todos los estudios<sup>15,16</sup> e incluye un metaanálisis realizado con los datos individuales de 47 661 participantes que integraban 10 cohortes.<sup>16</sup> La relación entre la aceleración posnatal del crecimiento ha tenido congruencia en las cohortes estudiadas durante los últimos 80 años,<sup>13-15</sup> se identifica en poblaciones alimentadas al seno materno y con fórmula, y tiene influencia comprobada sobre los componentes principales del síndrome metabólico.<sup>6,18</sup> Por ejemplo, en neonatos PEG, una ganancia ponderal más rápida durante los primeros 3 meses de la vida se relaciona con una sensibilidad a la insulina y con concentraciones más bajas de colesterol en lipoproteínas de alta densidad (HDL), y con incremento de las concentraciones de triglicéridos, de la obesidad y los marcadores de la aterosclerosis entre los 18 y 24 años.<sup>18</sup> Los efectos a largo plazo de la aceleración del crecimiento posnatal resultan evidentes tanto en los nacidos antes del término como a término, aquellos pequeños o con peso apropiado para la edad gestacional, tanto en adultos como en niños, y en países desarrollados y en desarrollo.<sup>19</sup> Por ejemplo, en un estudio de cohorte realizado en Delhi, el incremento rápido del índice de masa corporal (IMC) durante el primer año se asoció con el desarrollo de síndrome metabólico en la edad adulta (según revisión en la referencia 19). La influencia, o la programación que inducen, los efectos del crecimiento más rápido sobre la salud a largo plazo parecen ser mayores para el contenido adiposo visceral central o visceral,<sup>19</sup> un factor de riesgo clave para la ECV y la diabetes tipo 2. Estos efectos sobre el contenido adiposo visceral son en particular marcados en neonatos PEG.<sup>18,20</sup> En general, estos estudios sugieren un efecto importante. Por ejemplo, más de 20% del riesgo posterior de obesidad puede explicarse

a partir de la velocidad de ganancia ponderal en el neonato o lactante,<sup>12</sup> y el riesgo relativo de obesidad posterior asociada con una ganancia ponderal más rápida durante este periodo varía entre 1.2 y cifras tan altas como 5.7.<sup>14</sup>

Es importante señalar que, si bien los estudios de observación pueden enfrentar factores de confusión de tipo genético y ambiental que pudieran favorecer un crecimiento infantil más rápido y un aumento del riesgo de obesidad posterior, el seguimiento de los estudios aleatorizados, al inicio en estudios clínicos establecidos en neonatos prematuros<sup>6</sup> o PEG (según revisión en la referencia 19), y de manera subsecuente en estudios clínicos prospectivos nuevos, respalda la existencia de un vínculo causal entre el crecimiento durante el periodo de lactancia y el riesgo posterior de obesidad y ECV.<sup>19</sup> Los neonatos nacidos antes del término y asignados de manera aleatoria para recibir una dieta enriquecida con nutrientes, que promovía una ganancia ponderal más rápida durante las primeras semanas posteriores al nacimiento, tuvieron concentraciones preprandiales más altas de insulina, colesterol y proteína C reactiva, así como resistencia a la leptina durante la adolescencia, en comparación con los controles.<sup>6</sup> De manera similar, los neonatos a término PEG que se asignaron de manera aleatoria para recibir una fórmula enriquecida con nutrientes y tuvieron un incremento ponderal mayor mostraron una presión arterial diastólica más alta entre los 6 y 8 años de edad, y en dos estudios clínicos, una masa adiposa de 18 y 38% mayor entre los 5 y 8 años que los controles.<sup>19</sup> Resulta interesante que las diferencias de la masa adiposa o la presión arterial durante la niñez entre los grupos aleatorizados se relacionaron con la velocidad de ganancia ponderal durante el periodo neonatal y la lactancia, lo que sugiere una asociación “dosis-respuesta” entre el crecimiento temprano y el riesgo de ECV posterior.<sup>19</sup> Estos efectos de programación han sido confirmados en estudios experimentales con neonatos a término y peso adecuado para la edad gestacional, así como en países con ingresos bajos (p. ej., Chile),<sup>19</sup> lo que da respaldo al concepto de que la programación de la enfermedad metabólica que deriva del crecimiento temprano más rápido es un hallazgo biológico fundamental que rebasa los límites poblacionales.

No obstante, a pesar de la evidencia extensa en cuanto a la hipótesis de la aceleración del crecimiento, siguen existiendo varias áreas de controversia. Por ejemplo, muchos argumentan que los efectos de programación de la aceleración del crecimiento posnatal son consecuencia del crecimiento de recuperación *tras un periodo de restricción prenatal del crecimiento*. A esta observación la respalda una revisión sistemática de 50 estudios, que identificó un incremento del riesgo de síndrome metabólico en los neonatos con PBN que mostraban crecimiento “de recuperación” posnatal.<sup>22</sup> Aunque es difícil separar los efectos del PBN de los del crecimiento posnatal más rápido, ya que muestran interrelación estrecha, estudios anteriores<sup>10</sup> y re-

cientes<sup>11</sup> en animales sugieren que el crecimiento posnatal más rápido es un factor de riesgo independiente para la enfermedad posterior.<sup>11</sup> Las observaciones en cuanto a que los efectos del PBN sobre el fenotipo del adulto pueden revertirse al impedir el crecimiento de recuperación posnatal, y que la aceleración del crecimiento aumenta el riesgo de enfermedad metabólica en animales con restricción prenatal del crecimiento, respaldan el concepto de que el *crecimiento posnatal acelerado en sí mismo* es un factor de riesgo clave independiente para la enfermedad metabólica posterior.<sup>11</sup> No está claro si el PBN o la nutrición prenatal exacerban en mayor medida los efectos del crecimiento posnatal más rápido, pero esto es poco probable en vista de que ningún estudio en humanos ha revelado alguna interacción estadística entre el peso al nacer y el crecimiento posnatal sobre el riesgo de obesidad (es decir, el tamaño al nacer no modifica los efectos de la aceleración del crecimiento posnatal sobre la salud posterior).<sup>15,16</sup> Esta observación tiene implicaciones importantes para el manejo nutricional de los neonatos PEG, y sugiere que la optimización del crecimiento posnatal pudiera resultar benéfica de manera independiente al ambiente prenatal.

## Mecanismos

La investigación en cuanto a los mecanismos que subyacen al concepto de la aceleración del crecimiento se ha concentrado en dos áreas principales: 1) comprender las causas del crecimiento posnatal más rápido y los mecanismos fisiológicos implicados, y 2) descifrar los mecanismos de acoplamiento que vinculan a un estímulo (como el crecimiento o la nutrición) que actúa durante una ventana crítica de la vida temprana, con consecuencias posteriores como la obesidad y la ECV.

En una revisión sistemática reciente, la aceleración del crecimiento posnatal se relacionó con el tabaquismo durante el embarazo, ser primogénito, nacer con PBN (en particular como resultado del retraso del crecimiento intrauterino durante el tercer trimestre), la alimentación con fórmula en comparación con la alimentación al seno materno, y la introducción más temprana de la alimentación complementaria.<sup>23</sup> Además de estos factores, el gran estudio Nourish de Australia identificó el IMC materno alto, el nivel educativo bajo en la madre, el género masculino en el neonato y la alimentación con horario (más que en respuesta a los indicios de apetito del lactante) como factores que incrementan la velocidad de crecimiento posnatal. Al igual que en modelos animales, los factores genéticos afectan la velocidad de crecimiento posnatal, situación que resalta la información obtenida en el *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood*, que encontró que los neonatos y lactantes que mostraban un crecimiento posnatal más rápido tenían progenitores más altos. Mientras que muchos de los factores asociados



al crecimiento posnatal más rápido no son modificables, esta investigación sugiere sin duda que la prevención tanto de las anomalías del crecimiento prenatal como de la alimentación posnatal excesiva pudiera traer consigo beneficios para la salud a largo plazo.

Se han propuesto varias hipótesis generales para explicar los “mecanismos de acoplamiento” que vinculan a las exposiciones tempranas, como el crecimiento, con efectos biológicos posteriores, como la ECV. La primera, el papel de los cambios epigenéticos que persisten a lo largo de la vida, recibe respaldo de la evidencia obtenida de modelos animales. Plagemann y colaboradores,<sup>24</sup> mostraron que la alimentación excesiva neonatal en las ratas (que determina el desarrollo de síndrome metabólico en una fase posterior de la vida) se asociaba con un incremento de la metilación de los residuos CpG en el gen promotor del receptor de la insulina. Aunque este cambio epigenético no afectaba la expresión del gen del receptor de insulina en el corto plazo, los autores especularon que la mayor metilación de este alelo pudiera predisponer a la insensibilidad a la insulina bajo condiciones ambientales adversas en una fase posterior de la vida.

La segunda hipótesis propone que la aceleración temprana del crecimiento afecta de modo permanente los ejes hormonales que regulan el peso corporal, el consumo de alimentos y el metabolismo, y, en consecuencia, el depósito de grasas. Los cambios hormonales durante el periodo neonatal y de lactancia (quizá por medio de modificaciones en el circuito hipotalámico que regula el apetito) pudieran influir sobre la respuesta de saciedad e incrementar el consumo de alimentos durante toda la vida, acrecentando así el riesgo de obesidad y ECV. La aceleración del crecimiento posnatal pudiera programar un umbral más alto para el apetito, hipótesis propuesta por Widdowson y McCance en 1975,<sup>21</sup> y respaldada en la actualidad por evidencia abundante obtenida en estudios en animales y humanos.<sup>10,11,19</sup>

La tercera hipótesis general sugiere que el crecimiento más rápido ejerce un efecto adverso sobre el envejecimiento del individuo y los factores bioquímicos que predisponen al envejecimiento celular (p. ej., incremento del estrés oxidativo y alteración de la función mitocondrial), hipótesis propuesta por primera vez por McCay en la década de 1930, y observada en numerosas especies animales.<sup>8,10,11,25</sup> De hecho, se ha argumentado que la acumulación de daño en la célula es una característica inevitable del crecimiento de recuperación, ya que se invierten en recursos celulares para el crecimiento y no en la reparación.<sup>8</sup>

### **Implicaciones para los neonatos con peso bajo al nacer**

La evidencia que sugiere efectos negativos a largo plazo de la aceleración posnatal del crecimiento ha generado controversia y debate considerables. La trayectoria

óptima de crecimiento en los neonatos con PBN no se encuentra bien definida en la actualidad, y es probable que difiera entre poblaciones. Por lo tanto, la respuesta a la pregunta de “recuperar o no recuperar” debe derivar de sopesar los intereses del niño con base en la etiología del PBN y el ambiente al que pertenece. Por ejemplo, en los neonatos prematuros, el crecimiento posnatal más rápido se relaciona con los mismos factores de riesgo metabólicos para la ECV que en los neonatos a término,<sup>26</sup> pero mejora la función cognitiva.<sup>27</sup> De esta manera, según el balance, la política actual es promover un crecimiento posnatal más rápido mediante el incremento del consumo de nutrimentos (p. ej., utilizando fórmulas para prematuros con un mayor contenido de nutrimentos). Sin embargo, incluso en neonatos prematuros, el patrón de crecimiento óptimo para aquéllos de mayor tamaño (> 34 semanas de gestación) no está identificado, ya que la mayor parte de la evidencia en cuanto a los beneficios del crecimiento más rápido en torno a la función cognitiva posterior deriva de neonatos nacidos antes de las 31 semanas de gestación.<sup>27</sup>

Parte de la dificultad para responder a la pregunta de “recuperar o no recuperar” para el gran número de neonatos con PBN nacidos en países en desarrollo es que la edad gestacional pudiera no conocerse de manera precisa. No obstante, la política actual de la Organización Mundial de la Salud recomienda de manera exclusiva la alimentación al seno materno o el uso de fórmulas estandarizadas, en vez de fórmulas enriquecidas con nutrimentos, desde el egreso hospitalario hasta los 6 meses de edad.<sup>1</sup> Para los neonatos con PBN que viven en ambientes con empobrecimiento extremo, la prioridad clara es prevenir la desnutrición y las deficiencias del crecimiento.<sup>1,2</sup> Sin embargo, incluso en países con ingresos bajos, los cambios masivos de la dieta y el incremento de la organización implican que grandes fracciones de la sociedad tienen un riesgo elevado de presentar obesidad y ECV, y así son susceptibles a los efectos de la programación del crecimiento temprano.<sup>19</sup> Por lo tanto, se desconoce si debe promoverse el cruce hacia percentiles superiores tras el nacimiento en los países en desarrollo (lo que es común en muchas culturas en las que se recurre a la leche de vaca o a la introducción temprana de alimentos sólidos), a pesar de lo cual es poco probable que resulte conveniente, en vista de los beneficios bien definidos de la alimentación exclusiva al seno materno durante 6 meses.

Para los neonatos PEG de los países desarrollados, contrario a la opinión médica y pública previa, la promoción del crecimiento de recuperación mediante la administración de complementos nutricionales tiene poca probabilidad de representar alguna ventaja para la salud a largo plazo.<sup>28</sup> De hecho, las fórmulas enriquecidas con nutrimentos diseñados para favorecer el crecimiento más rápido ya no se recomiendan,<sup>1,28,29</sup> y la alimentación exclusiva al seno materno pudiera ser en particular conveniente para el desarrollo cognitivo a largo plazo en los neonatos PEG.<sup>30</sup> En general, por tanto, la solución

de “una talla para todos” en cuanto al patrón óptimo de crecimiento posnatal tiene poca probabilidad de ser útil, y se requiere investigación más detallada para orientar la práctica nutricional y de salud pública en muchas poblaciones.

### Declaración de conflictos de interés

El autor declara que no tiene conflictos de interés financieros o de otro tipo en relación con el contenido de este capítulo.

### Referencias

- 1 WHO: Guidelines on optimal feeding of low birth-weight in low- and middle-income countries. [http://www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/infant\\_feeding\\_low\\_bw/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/infant_feeding_low_bw/en/).
- 2 Victora CG, Adair L, Fall C, et al: Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371:340–357.
- 3 Tanner JM: Catch-up growth in man. *Br Med Bull* 1981;37:233–238.
- 4 Prader A, Tanner JM, von Harnack G: Catchup growth following illness or starvation. An example of developmental canalization in man. *J Pediatr* 1963;62:646–659.
- 5 McCance RA: Food, growth, and time. *Lancet* 1962;2:671–676.
- 6 Singhal A, Lucas A: Early origins of cardiovascular disease: is there a unifying hypothesis? *Lancet* 2004;363:1642–1645.
- 7 Metcalfe NB, Monaghan P: Compensation for a bad start: grow now, pay later? *Trends Ecol Evol* 2001;16:254–260.
- 8 Mangel M, Munch SB: A life-history perspective on short- and long-term consequences of compensatory growth. *Am Nat* 2005;166:E155–E176.
- 9 Victora CG, Barros FC, Horta BL, Martorell R: Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestational-age infants. *Int J Epidemiol* 2001;30:1325–1330.
- 10 Ozanne SE, Hales CN: Lifespan: catch-up growth and obesity in male mice. *Nature* 2004;427:411–412.
- 11 Jimenez-Chillaron JC, Patti ME: To catch up or not to catch up: is this the question? Lessons from animal models. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:23–29.
- 12 Stettler N: Nature and strength of epidemiological evidence for origins of childhood and adult obesity in the first year of life. *Int J Obes* 2007;31:1035–1043.
- 13 Monteiro PO, Victora CG: Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life -a systematic review. *Obes Rev* 2005;6:143–154.
- 14 Baird J, Fisher D, Lucas P, et al: Being big or growing fast: systematic review of size and growth in infancy and later obesity. *BMJ* 2005;331:929–931.
- 15 Ong KK, Loos RJ: Rapid infancy weight gain and subsequent obesity: systematic reviews and hopeful suggestions. *Acta Paediatr* 2006;95:904–908.
- 16 Druet C, Stettler N, Sharp S, et al: Prediction of childhood obesity by infancy weight gain: an individual-level meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2012;26:19–26.
- 17 Weng SF, Redsell SA, Swift JA, et al: Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy. *Arch Dis Child* 2012;97:1019–1026.
- 18 Leunissen RW, Kerkhof GF, Stijnen T, Hokken-Koelega A: Timing and tempo of first-year rapid growth in relation to cardiovascular and metabolic risk profile in early adulthood. *JAMA* 2009;301:2234–2242.
- 19 Singhal A: The global epidemic of noncommunicable disease: the role of

- early life factors; in Black RE, Singhal A, Uauy R (eds): *International Nutrition: Achieving Millennium Goals and Beyond*. Nestlé Nutr Inst Workshop Ser. Vevey, Nestec/Basel, Karger 2014, vol 78, pp 123–132.
- 20 Ibanez L, Suarez L, Lopez-Bermejo A, et al: Early development of visceral fat excess after spontaneous catch-up growth in children with low birth weight. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:925–928.
  - 21 Widdowson EM, McCance RA: A review: new thoughts on growth. *Pediatr Res* 1975;9:154–156.
  - 22 Nobili V, Alisi A, Panera N, Agostoni C: Low birth weight and catch-up-growth associated with metabolic syndrome: a ten year systematic review. *Pediatr Endocrinol Rev* 2008;6: 241–247.
  - 23 Chrestani MA, Santos IS, Horta BL, et al: Associated factors for accelerated growth in childhood: a systematic review. *Matern Child Health J* 2013;17:512–519.
  - 24 Plagemann A, Roepke K, Harder T, et al: Epigenetic malprogramming of the insulin receptor promoter due to developmental overfeeding. *J Perinat Med* 2010;38:393–400.
  - 25 Rollo CD: Growth negatively impacts the life span of mammals. *Evol Dev* 2002;4:55–61.
  - 26 Kerkhof GF, Willemsen RH, Leunissen RW, et al: Health profile of young adults born preterm: negative effects of rapid weight gain in early life. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:4498–4506.
  - 27 Lucas A, Morley R, Cole TJ: Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317:1481–1487.
  - 28 Clayton PE, Cianfarani S, Czernichow P, Johannsson G: Management of the child born small for gestational age through to adulthood: a consensus statement of the International Societies of Pediatric Endocrinology and the Growth Hormone Research Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:804–810.
  - 29 Lundgren EM, Tuvemo T: Effects of being born small for gestational age on long-term intellectual performance. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008;22:477–488.
  - 30 Rao MR, Hediger ML, Levine RJ, et al: Effect of breastfeeding on cognitive development of infants born small for gestational age. *Acta Paediatr* 2002;91:267–274.

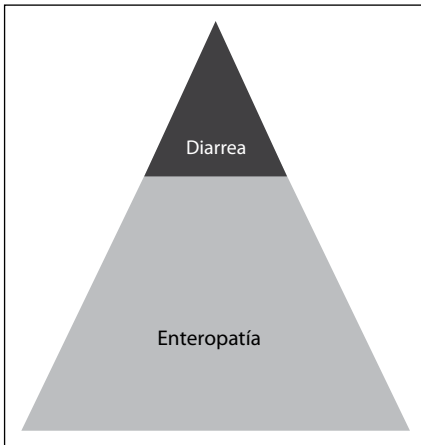
# **El retraso del crecimiento persiste a pesar de una alimentación óptima: ¿son los servicios sanitarios parte de la solución?**

*Andrew J. Prendergast y Jean H. Humphrey*

Los niños en países en desarrollo tienen una talla para la edad promedio que ya se encuentra por debajo del estándar de nacimiento de la Organización Mundial de la Salud, después muestran una disminución adicional del crecimiento lineal en los primeros 24 meses de vida, con recuperación escasa o nula posterior. En todo el mundo, 165 millones de niños menores de 5 años presentan retraso del crecimiento, con un incremento de la morbilidad y la mortalidad secundario, desempeño escolar más bajo, disminución de la productividad durante la edad adulta y un riesgo elevado de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición.<sup>1</sup>

Aunque parece plausible que el retraso del desarrollo derive de una dieta inadecuada en los niños, las intervenciones con alimentación complementaria sólo tienen un impacto modesto sobre el crecimiento. Las infecciones recurrentes, en particular la diarrea, se han implicado en la etiología del retraso del crecimiento; sin embargo, mientras que algunos estudios refieren un impacto significativo de la diarrea sobre la talla, otros indican que se presenta crecimiento de recuperación entre los cuadros, lo que determina un déficit de talla escaso o nulo a largo plazo atribuible a la diarrea.

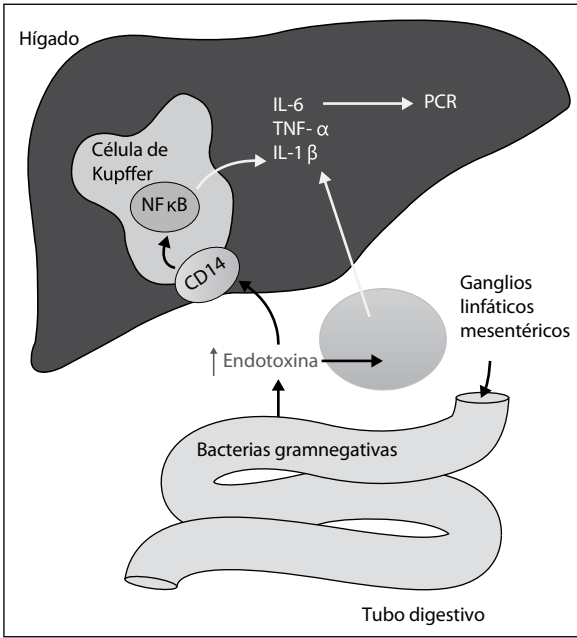
Los niños que viven en condiciones de saneamiento e higiene deficientes se exponen a menudo a microbios patógenos mediante transmisión fecal-oral. La diarrea aguda quizá represente sólo la punta del “iceberg de la enteropatía”, con una prevalencia sustancial de enteropatía crónica subclínica (Figura 1). Hace varias décadas se observó que una enteropatía intestinal discreta, denominada enteropatía tropical, ocurre de manera casi universal entre quienes viven en países en desarrollo. Se asumía que esta patología intestinal, que se caracteriza por la atrofia de las vellosidades y un infiltrado inflamatorio en la mucosa, en gran medida similar a la enfermedad celiaca, era un hallazgo incidental, hasta que estudios posteriores informaron una relación inversa entre la permeabilidad intestinal creciente y el aumento de la talla durante la infancia.<sup>2</sup>



**Figura 1.** El iceberg de la enteropatía. La diarrea puede considerarse la punta del “iceberg de la enteropatía”, con una prevalencia mucho mayor de enfermedad enteral subclínica crónica (denominada disfunción entérica ambiental) que subyace a los episodios clínicos francos de diarrea aguda. Esta imagen es esquemática y no implica proporciones relativas entre la diarrea y la enteropatía.

Una serie de estudios recientes arrojó más luz sobre esta condición, que cambió su nombre por el de disfunción entérica ambiental (DEA), que evidencia el compromiso amplio de la estructura y la función intestinales, que tiene probabilidad de derivar de un aparente fenómeno lesivo ambiental. El daño al intestino parece ocurrir en una fase temprana de la lactancia (desde alrededor de los 3 hasta los 6 meses de edad), y los marcadores de la inflamación intestinal, la permeabilidad enteral y la activación del sistema inmunitario muestran una relación inversa con el crecimiento lineal.<sup>3,4</sup> Existe la hipótesis de que el compromiso de la función de la barrera intestinal permite la traslocación de microbios enterales y productos microbianos, que estimulan a los receptores de reconocimiento de patrones ubicados en las células de la inmunidad innata en los ganglios linfáticos mesentéricos y en el hígado, lo que determina una inflamación sistémica crónica (Figura 2), que pudiera alterar el crecimiento. Aunque la etiología de la DEA sigue sin aclararse, es probable que la exposición recurrente a microbios fecales modifique la composición de la microbiota, que lleva a la inflamación intestinal. Por lo tanto, la DEA se considera un trastorno sistémico que se desarrolla a partir de una lesión enteral subclínica primaria, que parece tener un vínculo cercano con los estándares ambientales de vida.

La disminución de la transmisión microbiana fecal-oral mediante el mejoramiento de la calidad del agua, el saneamiento y la higiene (ASH)



**Figura 2.** La vía intestinal de la translocación microbiana. Con la pérdida de la función de la barrera intestinal, los microbios y los productos asociados a ellos, como la flagelina y el lipopolisacárido, pueden translocarse a través del epitelio intestinal comprometido, para llegar a los ganglios linfáticos mesentéricos locales y el hígado, donde activan receptores de reconocimiento de patrones en las células de la inmunidad innata para dar origen a la síntesis de citocinas, como interleucina (IL) 6, IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En respuesta a estas citocinas proinflamatorias, en particular la IL-6, el hígado sintetiza proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR).

podría en teoría prevenir o mitigar la DEA, e incrementar el crecimiento lineal. Existe evidencia a partir de un metaanálisis sobre el tratamiento del agua y estudios clínicos sobre el lavado de las manos en cuanto a que las intervenciones ASH tienen un impacto discreto, pero mensurable, sobre el crecimiento lineal; sin embargo, hasta la fecha ningún estudio clínico ha investigado el impacto de la mejoría del saneamiento sobre el crecimiento.<sup>5</sup> Existe un interés en aumento en la combinación de intervenciones aplicadas durante los primeros 1 000 días de vida (desde la concepción hasta los 2 años de edad), para hacer frente a la detención del crecimiento. Dos estudios clínicos aleatorizados grandes en grupo realizados en África y Asia, SHINE y WASH Benefits, evalúan en la actualidad los efectos independientes y combinados de las intervenciones ASH y de alimentación infantil sobre la detención del crecimiento en los primeros 2 años de la vida. Estos estudios

clínicos pretenden aportar una base de evidencia para orientar a los integradores de políticas en relación con la mejor alternativa para invertir en intervenciones de salud pública, con el objetivo de mejorar la detención del crecimiento para alcanzar el objetivo ambicioso de la Asamblea Mundial de Salud de reducir 40% la prevalencia de detención del crecimiento para el año 2025. Dada la interacción compleja de los factores que determinan este fenómeno, es probable que sean necesarias intervenciones multisectoriales de este tipo para mejorar de manera sustancial el crecimiento y el potencial de desarrollo de los neonatos y los lactantes en los países en desarrollo.

## Referencias

- 1 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
- 2 Lunn PG, Northrop-Clewes CA, Downes RM: Intestinal permeability, mucosal injury, and growth faltering in Gambian infants. *Lancet* 1991; 338:907–910.
- 3 Kosek M, Haque R, Lima A, et al: Fecal markers of intestinal inflammation and permeability associated with the subsequent acquisition of linear growth deficits in infants. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 88:390–396.
- 4 Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, et al: Stunting is characterized by chronic inflammation in Zimbabwean infants. *PLoS One* 2014; 9:e86928.
- 5 Dangour AD, Watson L, Cumming O, et al: Interventions to improve water quality and supply, sanitation and hygiene practices, and their effects on the nutritional status of children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;8: CD009382.



## **El retraso del crecimiento persiste a pesar de una alimentación óptima: ¿son los servicios sanitarios parte de la solución?**

Andrew J. Prendergast<sup>a-c</sup> • Jean H. Humphrey<sup>b,c</sup>

<sup>a</sup>Centre for Paediatrics, Blizard Institute, Queen Mary University of London, Londres, RU; <sup>b</sup>Zvitambo Institute for Maternal and Child Health Research, Harare, Zimbabwe; <sup>c</sup>Department of International Health, Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimore, MD, EU

### **Resumen**

Los niños en países en desarrollo tienen una talla promedio para la edad que ya se encuentra por debajo del estándar de nacimiento de la Organización Mundial de la Salud, y después muestran una disminución adicional del crecimiento lineal en los primeros 24 meses de vida; sin embargo, las intervenciones con alimentación complementaria sólo tienen un impacto modesto sobre el crecimiento. Los niños que viven en condiciones de saneamiento e higiene deficientes se exponen a menudo a microbios patógenos mediante transmisión fecal-oral. La diarrea aguda representa sólo la punta del “iceberg de la enteropatía”, con una prevalencia sustancial de enteropatía crónica subclínica. La disfunción entérica ambiental (DEA) se caracteriza por el compromiso de la estructura del intestino delgado y una disfunción de la barrera intestinal, que permite la translocación microbiana y la inflamación sistémica crónica, que pudiera alterar el crecimiento. El daño intestinal parece ocurrir en una fase temprana de la lactancia, y los marcadores de la inflamación intestinal, la permeabilidad enteral y la activación inmunitaria sistémica guardan una relación inversa con el crecimiento lineal. La disminución de la transmisión microbiana fecal-oral mediante el mejoramiento de la calidad del agua, el saneamiento y la higiene (ASH) pudiera en teoría prevenir o mitigar la DEA, y mejorar el crecimiento lineal; existen estudios clínicos en curso, que exploran esta hipótesis. Dada la interacción compleja de los factores que determinan la detención del crecimiento, es probable que se requieran intervenciones multisectoriales. El mejoramiento del ASH, además de la alimentación infantil, pudiera ser una estrategia para incrementar el potencial de crecimiento y desarrollo de los lactantes en los países en desarrollo.

© 2015 Nestec Ltd., Vevey/S. Karger AG, Basel

En el mundo existen 165 millones de niños menores de 5 años que presentan detención del crecimiento.<sup>1</sup> La detención del crecimiento, que se define como una talla para la edad más de dos desviaciones estándar por debajo de la mediana de referencia ante la Organización Mundial de la Salud (OMS), se relaciona con riesgos tanto a corto como a largo plazo. Los niños con detención del crecimiento muestran aumento de la morbilidad y la mortalidad, en particular por neumonía y diarrea, y se calcula que entre 14 y 17% de la mortalidad en menores de 5 años de edad puede atribuirse a la detención del crecimiento.<sup>2</sup> Los niños con detención del crecimiento a largo plazo muestran disminución del desarrollo motor y cognitivo, un desempeño más deficiente en la escuela, una productividad económica inferior en la adultez, y aumento del riesgo de enfermedades crónicas relacionadas con la nutrición.<sup>2,3</sup>

La restricción de crecimiento intrauterino es un factor de riesgo para la detención del crecimiento. Se calcula que 20% de la detención del crecimiento en el niño tiene origen *in utero*, con base en un metaanálisis reciente de una cohorte de nacimiento en que se estudió el crecimiento posnatal en los neonatos pequeños para la edad gestacional.<sup>4</sup> Por lo tanto, los niños en los países en desarrollo tienen una talla promedio para la edad que ya se encuentra por debajo del estándar de la OMS en el nacimiento, y luego muestran una disminución adicional del crecimiento lineal durante los primeros 24 meses de vida, con recuperación escasa o nula a partir de entonces.<sup>5</sup> Es poco probable que se alcance el ambicioso objetivo mundial de reducir 40% de la cifra de niños menores de 5 años con detención del crecimiento entre el año 2015 y el 2025; en África, donde la prevalencia de detención del crecimiento se ha mantenido relativamente estable durante los últimos 20 años, la cifra absoluta de niños con esta característica en realidad podría incrementarse para el año 2025.<sup>6</sup>

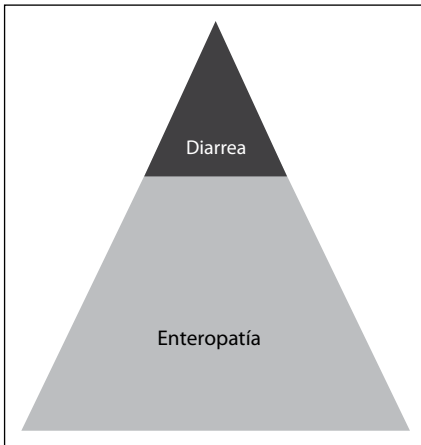
### **¿Explica una dieta inadecuada la detención del crecimiento?**

¿No es evidente la solución al crecimiento lineal deficiente? ¿Necesitan los niños consumir una cantidad suficiente de una dieta rica en nutrimentos y variada? Si bien esto parecería lógico, la calidad y la cantidad de la dieta infantil no explica la prevalencia elevada de detención del crecimiento en los países en desarrollo. Un metaanálisis de 42 estudios sobre efectividad y estudios clínicos de eficacia llevados a cabo en países en desarrollo con lactantes en el intervalo de edad de 6 a 24 meses, cuando el crecimiento deficiente alcanza su máxima expresión, sólo reveló un impacto modesto de las intervenciones con alimentación complementaria sobre el crecimiento.<sup>7</sup> En general, los estudios en los que se aportaron alimentos complementarios en regiones con inseguridad alimentaria, como en África y el sur de Asia, con o sin mensajes educativos sobre la alimentación infantil, generaron ciertos beneficios; la fortificación con micronutrimentos aislada tuvo un impacto escaso o nulo

sobre el crecimiento. En general, la intensidad del efecto sobre el crecimiento fue modesta; incluso las intervenciones más exitosas mejoraron la talla para la edad sólo alrededor de +0.7 calificaciones z, lo que corresponde a cerca de una tercera parte del déficit de crecimiento promedio. Si se analizan en conjunto, el hecho aleccionador es que ningún estudio clínico o programa nutricional ha normalizado en alguna ocasión el crecimiento lineal de los niños en los países en desarrollo.

### **El impacto de las infecciones entéricas sobre la detención del desarrollo**

A pesar de su prevalencia tan elevada, la fisiopatología de la detención del crecimiento sigue sin comprenderse bien. Queda claro que existen numerosos factores que contribuyen a ella,<sup>8</sup> pero la importancia relativa de cada uno se desconoce, y sigue sin estar claro cuál de ellos pudiera ser más sensible a las intervenciones. Dada la prevalencia alta de la enfermedad infecciosa en los países en desarrollo, la atención se ha centrado en el impacto de las infecciones recurrentes sobre el crecimiento. Estas asociaciones fueron comprobadas en forma elegante hace varias décadas por Leonardo Mata,<sup>9</sup> en sus estudios de la región rural de Guatemala, en la que niños que mostraban un crecimiento adecuado durante el periodo neonatal y la lactancia tenían disminuciones progresivas subsecuentes del crecimiento tras cada episodio de enfermedad intercurrente. La diarrea sigue siendo una de las infecciones recurrentes más frecuentes en los niños en los países en desarrollo, pero el impacto de la diarrea sobre el crecimiento lineal, tanto a corto como a largo plazo, ha sido difícil de determinar. Algunos estudios refieren un impacto significativo de la diarrea sobre la talla, mientras que otros indican que se presenta crecimiento lineal de recuperación entre los episodios, lo que trae como consecuencia un déficit de la talla escaso o nulo a largo plazo que pudiera atribuirse a la diarrea; es probable que las discrepancias entre los hallazgos deriven de las diferencias en el diseño de los estudios y de las características de las poblaciones. En un estudio reciente de siete cohortes longitudinales de lactantes menores de 24 meses de edad, la carga acumulada de diarrea generó un efecto discreto, pero mensurable, sobre el crecimiento lineal; un niño que experimentaba diarrea con incidencia promedio (equivalente a 23 días por año) era 0.38 cm más bajo a los 2 años de edad que un niño sin diarrea.<sup>10</sup> Si se analiza en conjunto, la diarrea tiene un impacto sobre el crecimiento, pero dado que los niños pasan por periodos sin enfermedad que permiten la recuperación y el acceso a una dieta adecuada, es posible el crecimiento de recuperación; por lo tanto, la enfermedad diarreica no es suficiente para explicar el grado de detención del crecimiento que es típico entre los lactantes en los países en desarrollo.

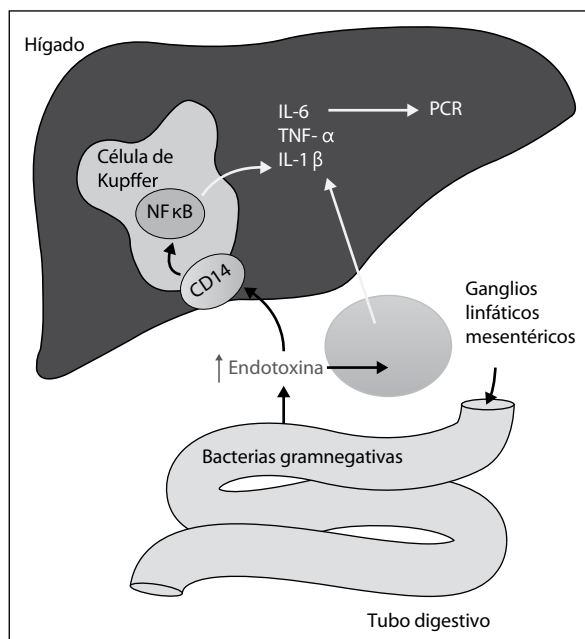


**Figura 1.** El iceberg de la enteropatía. La diarrea puede considerarse la punta del “iceberg de la enteropatía”, con una prevalencia mucho mayor de enfermedad enteral subclínica crónica (denominada disfunción entérica ambiental) que subyace a los episodios clínicos francos de diarrea aguda. Esta imagen es esquemática y no implica proporciones relativas entre la diarrea y la enteropatía.

### **Disfunción entérica ambiental – ¿juega el intestino algún papel en la detención del crecimiento?**

Los niños que viven en condiciones de pobreza sin duda se exponen a menudo a microbios patógenos mediante transmisión fecal-oral; por tanto, es probable que la diarrea aguda represente sólo la punta del “iceberg de la enteropatía” (Figura 1), con una prevalencia subyacente sustancial de enteropatía subclínica crónica.<sup>11</sup> De hecho, se ha reconocido durante muchas décadas que las personas que viven en condiciones de pobreza casi de manera universal desarrollan una patología en el intestino delgado, que se caracteriza por atrofia vellosa y un infiltrado inflamatorio en la mucosa, que se ha atribuido a vivir en condiciones con saneamiento e higiene deficientes.<sup>12,13</sup> Denominada en su origen enteropatía tropical, el concepto que se prefiere en la actualidad es el de disfunción entérica ambiental (DEA), que hace referencia al trastorno amplio de la estructura y la función intestinales, que al parecer deriva de un fenómeno ambiental lesivo.<sup>14</sup>

Estudios realizados en Gambia alrededor de 30 años después de haberse publicado los hallazgos de biopsia originales de la enteropatía tropical, volvieron a centrar la atención en el intestino y sugirieron que, en lugar de tratarse de un hallazgo incidental, la enteropatía en el intestino delgado podría en realidad ser una causa importante de la detención del crecimiento.<sup>15-18</sup> El reto de la investigación de la DEA es que no es factible o ética la realización de endoscopias y biopsias de intestino delgado en lactantes saludables en otros sentidos, de



**Figura 2.** La vía intestinal de la translocación microbiana. Con la pérdida de la función de la barrera intestinal, los microbios y los productos asociados a ellos, como la flagelina y el lipopolisacárido, pueden translocarse a través del epitelio intestinal comprometido, para llegar a los ganglios linfáticos mesentéricos locales y el hígado, donde activan receptores de reconocimiento de patrones en las células de la inmunidad innata para dar origen a la síntesis de citocinas, como interleucina (IL) 6, IL-1 $\beta$  y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ). En respuesta a estas citocinas proinflamatorias, en particular la IL-6, el hígado sintetiza proteínas de fase aguda, como la proteína C reactiva (PCR).

tal manera que los estudios han dependido casi en su totalidad de marcadores sustitutos. La mayoría han valorado la capacidad de absorción y la permeabilidad intestinales, al cuantificar la proporción entre lactulosa y manitol en la orina recolectada durante varias horas después de una dosis oral. El manitol, un monosacárido, debería ser absorbido de manera pasiva en la mucosa saludable del intestino delgado, por lo que una recuperación escasa de manitol en la orina revela un compromiso de la capacidad de absorción; las uniones estrechas ubicadas entre las células del epitelio intestinal impedirían la absorción de la lactulosa, un disacárido, y una recuperación creciente en la orina evidencia una permeabilidad intestinal anómala. En lactantes de Gambia se encontró un índice normal entre la lactulosa y el manitol (L:M) durante los primeros 3 meses de vida, y luego un incremento progresivo hasta los 12 a 15 meses de edad, momento en que el índice L:M fue alrededor de cinco veces mayor que en sus

contrapartes comparables según la edad del Reino Unido.<sup>18</sup> La elevación del índice L:M dependió en parte de un compromiso de la capacidad de absorción y, en mayor medida, de un aumento de la permeabilidad intestinal. El crecimiento longitudinal infantil mostró una relación inversa con el índice L:M, coincidiendo el momento de inicio de la falla del crecimiento lineal con la edad a la cual comenzó a incrementarse la permeabilidad intestinal. Otros estudios realizados en Gambia<sup>15-17</sup> y otros países<sup>19,20</sup> confirmaron que la permeabilidad intestinal anómala es frecuente en los lactantes de regiones poco privilegiadas; aunque la DEA parece mejorar a partir de los 15 meses de edad, los índices L:M permanecen elevados incluso durante la edad adulta, en comparación con los de personas que viven en países desarrollados.

### **Función de la barrera intestinal e inflamación crónica**

¿Qué es lo que pudiera constituir un vínculo plausible entre el compromiso de la permeabilidad intestinal y la falla del crecimiento durante la lactancia? Cada vez más se reconoce que la función de la barrera intestinal resulta crítica para la salud. Una sola capa de epitelio intestinal separa de la circulación sistémica a los  $\pm$  100 miles de millones de microbios comensales que habitan en el intestino. El incremento de la permeabilidad intestinal permite a los microbios y a las macromoléculas bioactivas atravesar el epitelio intestinal (proceso denominado translocación microbiana), y activar a los macrófagos y a las células dendríticas de los ganglios linfáticos mesentéricos locales y a las células de Kupffer en el hígado. La activación del sistema inmunitario innato desencadena la síntesis de citocinas proinflamatorias, que son una primera línea de defensa crítica contra la infección; sin embargo, en presencia de una translocación microbiana frecuente a través de la barrera intestinal comprometida, puede surgir una condición patológica con inflamación de bajo grado (Figura 2). En Gambia se detectó que los lactantes tienen cifras más altas de leucocitos, plaquetas e inmunoglobulinas que los niños en el Reino Unido, y las concentraciones de proteína C reactiva, una proteína de fase aguda sintetizada en el hígado, se encuentran elevadas.<sup>15</sup> Los lactantes además mostraron concentraciones altas de lipopolisacárido (también conocido como endotoxina), uno de los principales componentes de la membrana externa de las bacterias gramnegativas, así como anticuerpos contra esa sustancia (EndoCab) en la circulación sistémica. Así, se integró la hipótesis de que la exposición crónica a las bacterias y a los constituyentes bacterianos como consecuencia de la translocación microbiana determina un estado de inflamación crónica que es costoso desde la perspectiva metabólica, al desviar nutrientes del crecimiento para la activación del sistema inmunitario.

Una serie de estudios recientes exploró en mayor detalle la hipótesis de que la DEA y la inflamación crónica subyacen a la detención del crecimiento.<sup>21-24</sup> El es-

tudio *Malnutrition and Enteric Diseases* (Mal-ED) incluyó a ocho cohortes de nacimiento de países de Sudamérica, África y Asia, llevó a cabo una antropometría mensual y evaluó tres biomarcadores de inflamación intestinal (neopterina, mieloperoxidasa y antitripsina- $\alpha$ 1) en muestras de heces de 661 lactantes, colectadas a los 3, 6 y 9 meses de edad.<sup>21</sup> En dos sitios, los lactantes tuvieron elevación de los marcadores de la inflamación intestinal, y cada uno de ellos permitió predecir la disminución subsecuente de la talla para la edad de los 6 meses siguientes, lo que destaca una vez más la asociación entre la patología intestinal y el crecimiento lineal deficiente. Un estudio en lactantes (edad, 5 a 7 meses) de 39 regiones urbanas y 105 rurales de China, evaluó las concentraciones de calprotectina fecal, una proteína de unión de zinc y calcio abundante en los neutrófilos, que es un marcador bien validado de la inflamación intestinal.<sup>23</sup> Las concentraciones fecales de calprotectina fueron más altas en los lactantes de zonas rurales en comparación con los de zonas urbanas y, sólo en el grupo rural, el análisis de regresión con simulación de Montecarlo para justificar los datos faltantes mostró una relación inversa significativa entre la calprotectina y las calificaciones z de la talla para la edad. Un estudio con 202 lactantes de Zimbabue llevado a cabo por el grupo de los autores evaluó las concentraciones de proteína intestinal de unión a ácidos grasos, una proteína citosólica de los enterocitos que pasa a la sangre cuando hay daño a las vellosidades.<sup>24</sup> El daño intestinal fue evidente a partir de los 3 meses de edad, alcanzó su máximo a los 12 meses y excedió los niveles identificados en niños europeos con enfermedad celiaca no tratada, cuyos hallazgos de biopsia son similares a los de la DEA. Los neonatos que mostraban detención del crecimiento a los 18 meses de edad tenían evidencia de inflamación crónica incluso desde las 6 semanas de edad, y la concentración de la PCR durante el primer año de vida permitió predecir la detención del crecimiento en el análisis multivariado. Un mecanismo por el cual la inflamación pudiera determinar la detención del crecimiento es la supresión del eje de la hormona del crecimiento (GH, *growth hormone*). Las concentraciones de factor tipo uno similar a la insulina (IGF-1, *insulin-like growth factor 1*), que se produce en el hígado en respuesta a la GH, mostraron una relación inversa con cada uno de los marcadores inflamatorios evaluados.<sup>24</sup> Es bien conocido que en los niños con enfermedades inflamatorias crónicas, como la enfermedad de Crohn y la artritis idiopática juvenil, las citocinas proinflamatorias suprimen las concentraciones de IGF-1 y comprometen el crecimiento lineal, pero al parecer en lactantes saludables en otros sentidos pudiera existir una relación similar en el contexto de la inflamación de bajo grado. Si se toman en conjunto, estos estudios recientes confirman que se presenta daño intestinal en forma temprana durante la lactancia, y que la detención del crecimiento se caracteriza por la inflamación crónica y que por lo menos en parte se encuentra mediada por la supresión del eje GH/IGF-1.

¿Qué es lo que produce un daño intestinal tan amplio en una fase temprana de la vida? Los estudios muestran de manera consistente que, de forma

independiente al marcador sustitutivo que se utilice, los lactantes desarrollan enteropatía en torno a los 3 a 6 meses de edad. Aunque los lineamientos de la ONU recomiendan la lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses de la vida, se reconoce que sus tasas son bajas en muchas situaciones, con la posible introducción de muchos líquidos contaminados distintos a la leche materna en una fase temprana de la vida. En fecha reciente los autores demostraron que los lactantes observados en un ambiente rural de Zimbabue para identificar los vectores potenciales de la transmisión microbiana fecal-oral, se chupan con regularidad las manos (que a menudo se encuentran visiblemente sucias y rara vez son lavadas por las madres), y con frecuencia ingieren tierra y gallinaza como parte de sus conductas de exploración.<sup>25</sup> Así, existen numerosas vías potenciales de exposición a microbios patógenos en los lactantes que viven en ambientes contaminados, durante el periodo en que la microbiota comensal normal se está estableciendo.

Existe un interés emergente en cuanto al papel de la microbiota en la desnutrición. La microbiota surge a partir de una población fundadora transmitida por la madre en el momento del nacimiento y durante la lactancia, y se diversifica en el transcurso del primer y el segundo año de vida, para constituir una comunidad estable de microorganismos.<sup>26</sup> Los microorganismos intestinales comensales pueden desempeñar funciones importantes en la obtención de energía, la síntesis y la utilización de nutrimentos, el desarrollo inmunitario de la mucosa y la regulación de la inflamación intestinal. Un estudio reciente realizado en Malawi demostró de manera convincente que la microbiota participa en la patogenia de la desnutrición aguda grave (DAG).<sup>27</sup> Los ratones gnotobióticos a quienes se trasplantaron muestras de microbiota fecal de lactantes con kwashiorkor y que fueron alimentados con una dieta Malawi típica presentaron pérdida ponderal y trastornos metabólicos característicos del kwashiorkor; la introducción de un alimento terapéutico listo para el consumo (ATLC) condujo a un cambio de la microbiota y a la ganancia ponderal. Otro estudio Malawi reciente reclutó a niños con DAG estables tratados con ATLC en la comunidad.<sup>28</sup> Los niños asignados de manera aleatoria para recibir un ciclo de 7 días de antibióticos además del ATLC tuvieron una mortalidad más baja y una mejor recuperación nutricional que aquéllos que recibieron placebo, a pesar de no mostrar evidencia franca de infección. Es concebible que en esta población los antibióticos operen, por lo menos en parte, al modular la microbiota intestinal, con lo que mejoran la ganancia ponderal. Un metaanálisis reciente de información obtenida en 10 estudios clínicos controlados y aleatorizados en los que participaron niños con diversas condiciones subyacentes en países con ingresos bajos y medios mostró un impacto significativo de los antibióticos tanto sobre la ganancia ponderal como la de talla; los autores especulan que los efectos de promoción del crecimiento de los antibióticos pudieran derivar de modificaciones de la microbiota intestinal, pero ninguno de los estudios clínicos investigó de manera específica esta hipótesis.<sup>29</sup>





**Figura 3.** Dispositivo para lavado de manos Tippy Tap. Un Tippy Tap ([www.tippytap.org](http://www.tippytap.org)) es un implemento de baja tecnología, económico y ahorrador de agua, que busca promover el lavado de las manos, incluso entre los niños.

En resumen, hay evidencia reciente de que tanto el daño intestinal como la composición y la función de la microbiota pudieran ser factores importantes que subyazcan a la desnutrición en una fase temprana de la vida, aunque se requieren estudios adicionales para investigar el papel específico de la microbiota en la detención del crecimiento. La enteropatía en los países en desarrollo tiene numerosas causas potenciales que se sobrelapan, entre las que están la diarrea persistente, la infección por el virus del inmunodeficiencia humana (VIH), la exposición a micotoxina y las deficiencias de micronutrientes, todas las cuales pudieran interactuar para complicar el daño intestinal.<sup>30</sup> La DEA parece ser un hallazgo casi universal entre los lactantes que viven en condiciones de pobreza y se resuelve con relativa lentitud una vez establecida. ¿Tendría el mejoramiento de las condiciones ambientales el potencial de prevenir el desarrollo de la DEA en una fase temprana de la vida?

### **¿Tienen algún papel los sanitarios en la limitación de la detención del crecimiento?**

La disminución de la transmisión microbiana fecal-oral mediante el mejoramiento del agua, el saneamiento y la higiene (ASH) pudiera en teoría prevenir

o mitigar la DEA y también el crecimiento lineal. Un estudio realizado en la región rural de Bangladesh, que catalogó a los niños en los que vivían en “hogares limpios” y “hogares sucios” con base en la calidad del agua y la infraestructura sanitaria y para lavado de las manos, encontró que la calificación  $z$  de la talla para la edad en los niños que vivían en hogares limpios era 0.54 (IC 95%, 0.06 a 1.01) superior a la correspondiente de quienes vivían en hogares sucios, tras hacer ajustes para los factores de confusión.<sup>22</sup> También existió una tendencia hacia índices L:M y concentraciones de EndoCAB más bajas en quienes vivían en hogares limpios, lo que sugiere que las diferencias de la talla observadas entre los grupos pudieron haber sido mediadas por la DEA.

Varios estudios recientes exploraron la asociación entre la defecación al aire libre y la detención del crecimiento. El punto de arranque de estos análisis fue la observación de que el grado de riqueza no explica de manera adecuada la prevalencia de la detención del crecimiento en distintos países. La India, en particular, tiene tasas más altas de detención del crecimiento que muchos países africanos, a pesar de que los individuos en la India tienen en promedio más recursos económicos. En un análisis de regresión de datos sobre la cobertura de saneamiento y la talla infantil en 65 países en desarrollo, el autor concluyó que las diferencias de talla entre los países, incluso después de tomar en consideración los indicadores económicos, pueden explicarse a partir de las tasas de fecalismo.<sup>31</sup> Un análisis ecológico realizado en la India, donde más de 50% de la población sigue practicando el fecalismo, informó un incremento de 0.7% de detención del crecimiento y de detención grave del mismo por cada aumento de 10% de la práctica de fecalismo en 112 distritos de los que se contaba con datos.<sup>32</sup> Sin embargo, a pesar de hacer ajustes por factores de confusión potenciales, estos estudios se encuentran muy limitados por la posibilidad de que existan factores de influencia residuales, inherentes a los estudios de observación y ecológicos.

Una revisión sistemática reciente del impacto de las intervenciones ASH sobre la condición nutricional infantil identificó cinco estudios controlados y aleatorizados en grupo, que evaluaron la desinfección solar del agua, la provisión de jabón o el mejoramiento de la calidad del agua; no se hicieron estudios clínicos sobre mejoramiento sanitario.<sup>33</sup> Aunque ningún estudio clínico mostró de manera independiente un efecto significativo sobre la talla con alguna intervención, un metaanálisis de los datos de 4 627 niños menores de 5 años mostró un impacto discreto pero significativo sobre la calificación  $z$  de la talla para la edad (diferencia promedio, 0.08; IC 95%, 0.00 a 0.16). La calidad de la evidencia de estos estudios clínicos se juzgó en general deficiente, y todos informaron resultados a corto plazo de manera relativa (9 a 12 meses), lo que condujo a los autores a concluir que se requieren más datos de alta calidad. Se reconoce que la evaluación de las intervenciones ASH en estudios clínicos aleatorizados puede representar un reto como consecuencia de las dificultades para el cegamiento, la dependencia frecuente de resultados autoinformados, y el potencial secundario de sesgo de observador e informante.<sup>34</sup>

En la actualidad están en curso dos estudios clínicos comunitarios grandes para evaluar el impacto de intervenciones ASH sobre la detención del crecimiento en países en desarrollo. El estudio *Sanitation Hygiene Infant Nutrition Efficacy* (SHINE) en Zimbabue es un estudio clínico factorial aleatorizado de grupo con base comunitaria en que se evalúa el impacto de intervenciones ASH mejoradas, de alimentación en lactantes y niños pequeños (ALNP) o ambas sobre la detención del crecimiento y la anemia (número de identificación [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), NCT01824940). En total se reclutará a 4 800 mujeres gestantes de dos distritos contiguos de la región rural de Zimbabue y a sus neonatos, y se les dará seguimiento hasta los 18 meses de edad. Las intervenciones ASH incluyen la provisión de una letrina tipo hoyo negro mejorada, con ventilación Blair, y dos dispositivos para lavado de manos Tippy Tap para el hogar (Figura 3), junto con cloración del agua y un área de juegos limpia para proteger a los lactantes que gatean contra la geofagia y la ingestión de gallinaza. Las intervenciones para el cambio conductual que promueven el uso de estos dispositivos son implementadas por Village Health Workers. Las intervenciones de ALNP incluyen la instrucción en cuanto a las prácticas óptimas para la alimentación complementaria y la provisión de Nutributter, un complemento nutricional con base lipídica que aporta calorías adicionales y resuelve de manera efectiva la deficiencia de micronutrientes, a partir de los 6 meses de edad. El estudio ASH Benefits (números de identificación [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) NCT01704105 y NCT01590095) comprende dos estudios clínicos controlados aleatorizados de grupo en paralelo, uno en Kenia y otro en Bangladesh, que están evaluando el impacto aislado o combinado de la calidad del agua, el saneamiento, el lavado de las manos y las intervenciones nutricionales, sobre el crecimiento y la diarrea en los niños. Tanto el SHINE como el WASH Benefits cuentan a su vez con subestudios intensivos en los que se evalúan las vías potenciales por las que estas intervenciones pudieran operar, y el grado en que las intervenciones ASH tienen impacto sobre la contaminación microbiana ambiental. El WASH Benefits y el SHINE se encontrarán entre los pocos estudios clínicos controlados y aleatorizados relacionados con los sanitarios que han evaluado la evolución de la salud en los niños, y pretenden aportar evidencia de alta calidad para la programación de la salud pública, dado que 40% de la población mundial sigue careciendo de acceso a un saneamiento seguro.

Existe un interés creciente en las intervenciones multisectoriales que pretenden abatir la detención del crecimiento, tanto por medio de programas nutricionales específicos como programas sensibles a la nutrición. Sin embargo, en la actualidad existe evidencia escasa que permita identificar las estrategias que pudieran tener éxito. Se emitió la hipótesis de que las intervenciones necesitan aplicarse en los primeros 1 000 días de vida para lograr el impacto máximo sobre el crecimiento y el desarrollo ([www.thousanddays.org](http://www.thousanddays.org)), en particular si su objetivo es prevenir la instauración de la DEA. Sin embargo,

es probable que el mejoramiento del ASH y la nutrición sean las únicas dos intervenciones al interior de una interacción compleja de factores que deben recibir atención óptima para promover el crecimiento saludable y mejorar el potencial de desarrollo a largo plazo de los niños en los países en desarrollo.<sup>8</sup>

### **Declaración de conflictos de interés**

A.J.P. y J.H.H. son investigadores del estudio clínico SHINE. Los autores declaran que no tienen conflictos de interés.

### **Agradecimientos**

Agradecemos a Robert Ntozini por su ayuda para la generación de imágenes.

### **Referencias**

- 1 UNICEF, WHO, World Bank: Levels and Trends in Child Malnutrition. Joint Child Malnutrition Estimates. New York, UNICEF/Geneva, WHO/Washington, World Bank, 2012. <http://www.who.int/nutgrowthdb/estimates/en/> (accessed on 23 March, 2014).
- 2 Black RE, Victora CG, Walker SP, et al: Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *Lancet* 2013;382:427–451.
- 3 Victora CG, Adair L, Fall C, et al: Maternal and child undernutrition: consequences for adult health and human capital. *Lancet* 2008;371:340–357.
- 4 Christian P, Lee SE, Donahue Angel M, et al: Risk of childhood undernutrition related to small-for-gestational age and preterm birth in low- and middle-income countries. *Int J Epidemiol* 2013;42:1340–1355.
- 5 Victora CG, de Onis M, Hallal PC, et al: Worldwide timing of growth faltering: revisiting implications for interventions. *Pediatrics* 2010;125:e473–e480.
- 6 de Onis M, Dewey KG, Borghi E, et al: The World Health Organization's global target for reducing childhood stunting by 2025: rationale and proposed actions. *Matern Child Nutr* 2013; 9(suppl 2):6–26.
- 7 Dewey KG, Adu-Afarwah S: Systematic review of the efficacy and effectiveness of complementary feeding interventions in developing countries. *Matern Child Nutr* 2008; 4(suppl 1):24–85.
- 8 Stewart CP, Iannotti L, Dewey KG, et al: Contextualising complementary feeding in a broader framework for stunting prevention. *Matern Child Nutr* 2013;9(suppl 2):27–45.
- 9 Mata LJ: *The Children of Santa Maria Cauque: A Prospective Field Study of Health and Growth*. Cambridge, MIT Press, 1978.
- 10 Richard SA, Black RE, Gilman RH, et al: Diarrhea in early childhood: short-term association with weight and long-term association with length. *Am J Epidemiol* 2013;178:1129–1138.
- 11 Humphrey JH: Child undernutrition, tropical enteropathy, toilets, and hand-washing. *Lancet* 2009;374:1032–1035.
- 12 Desai HG, Borkar AV, Pathare SM, et al: 'Flat' jejunal mucosa in the tropics. *Ind J Med Sci* 1969;23:1–5.
- 13 Schenk EA, Samloff IM, Klipstein FA: Morphology of small bowel biopsies. *Am J Clin Nutr* 1968;21:944–961.
- 14 Keusch GT, Rosenberg IH, Denno DM, et al: Implications of acquired environmental enteric dysfunction for growth and stunting in infants and children living in low- and middle-income countries. *Food Nutr Bull* 2013;34:357–364.

- 15 Campbell DI, Elia M, Lunn PG: Growth faltering in rural Gambian infants is associated with impaired small intestinal barrier function, leading to endotoxemia and systemic inflammation. *J Nutr* 2003;133:1332–1338.
- 16 Campbell DI, Lunn PG, Elia M: Age-related association of small intestinal mucosal enteropathy with nutritional status in rural Gambian children. *Br J Nutr* 2002;88:499–505.
- 17 Campbell DI, Murch SH, Elia M, et al: Chronic T cell-mediated enteropathy in rural west African children: relationship with nutritional status and small bowel function. *Pediatr Res* 2003;54:306–311.
- 18 Lunn PG, Northrop-Clewes CA, Downes RM: Intestinal permeability, mucosal injury, and growth faltering in Gambian infants. *Lancet* 1991;338:907–910.
- 19 Fagundes Neto U, Martins MC, Lima FL, et al: Asymptomatic environmental enteropathy among slum-dwelling infants. *J Am Coll Nutr* 1994;13:51–56.
- 20 Roy SK, Behrens RH, Haider R, et al: Impact of zinc supplementation on intestinal permeability in Bangladeshi children with acute diarrhoea and persistent diarrhoea syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1992;15:289–296.
- 21 Kosek M, Haque R, Lima A, et al: Fecal markers of intestinal inflammation and permeability associated with the subsequent acquisition of linear growth deficits in infants. *Am J Trop Med Hyg* 2013;88:390–396.
- 22 Lin A, Arnold BF, Afreen S, et al: Household environmental conditions are associated with enteropathy and impaired growth in rural Bangladesh. *Am J Trop Med Hyg* 2013;89:130–137.
- 23 Liu JR, Sheng XY, Hu YQ, et al: Fecal calprotectin levels are higher in rural than in urban Chinese infants and negatively associated with growth. *BMC Pediatr* 2012;12:129.
- 24 Prendergast AJ, Rukobo S, Chasekwa B, et al: Stunting is characterized by chronic inflammation in Zimbabwean infants. *PLoS One* 2014;9:e86928.
- 25 Ngure FM, Humphrey JH, Mbuya MN, et al: Formative research on hygiene behaviors and geophagy among infants and young children and implications of exposure to fecal bacteria. *Am J Trop Med Hyg* 2013; 89: 709–716.
- 26 Koenig JE, Spor A, Scalfone N, et al: Succession of microbial consortia in the developing infant gut microbiome. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011; 108(suppl 1):4578–4585.
- 27 Smith MI, Yatsunenko T, Manary MJ, et al: Gut microbiomes of Malawian twin pairs discordant for kwashiorkor. *Science* 2013; 339:548–554.
- 28 Trehan I, Goldbach HS, LaGrone LN, et al: Antibiotics as part of the management of severe acute malnutrition. *N Engl J Med* 2013;368: 425–435.
- 29 Gough EK, Moodie EEM, Prendergast AJ, et al: The impact of antibiotics on growth in children in developing countries: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ* 2014;348:g2267.
- 30 Prendergast A, Kelly P: Review: Enteropathies in the developing world: neglected effects on global health. *Am J Trop Med Hyg* 2012; 86: 756–763.
- 31 Spears D: How much international variation in child height can sanitation explain? Policy Research Working Paper No. WPS 6351. Washington, World Bank, 2013. [http://econ.worldbank.org/external/default/main?pagePK=64165259&theSitePK=469382&piPK=64165421&menuPK=64166093&entityID=000158349\\_20130205082533](http://econ.worldbank.org/external/default/main?pagePK=64165259&theSitePK=469382&piPK=64165421&menuPK=64166093&entityID=000158349_20130205082533) (accessed on 24 March, 2014).
- 32 Spears D, Ghosh A, Cumming O: Open defecation and childhood stunting in India: an ecological analysis of new data from 112 districts. *PLoS One* 2013; 8:e73784.
- 33 Dangour AD, Watson L, Cumming O, et al: Interventions to improve water quality and supply, sanitation and hygiene practices, and their effects on the nutritional status of children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009382.
- 34 Schmidt WP: The elusive effect of water and sanitation on the global burden of disease. *Trop Med Int Health* 2014; 19: 522–527.

