Documentos

Conferencia por invitación, integrando el Simposio: Patología endocrina del prematuro, dada por la Dra. Verónica Mericq durante el 8º Congreso Conjunto de LWPES/ESPE en colaboración con SLEP; APEG, APPEP, JSPE realizado en Nueva York, del 9 al 12 de Septiembre, 2009, y cuyo resumen se transcribe a continuación:

Cambios de alimentación en prematuros ¿Algún beneficio?

Verónica Mericq¹

¹Profesor asociado, Instituto de Investigaciones Materno Infantil. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Endocrinólogo infantil, Departamento de Pediatría, Clínica Las Condes.

En nombre del grupo colaborativo de neonatología de los hospitales: San José, Sótero del Río, San Juan de Dios, Félix Bulnes, Gustavo Fricke, de Rancagua y de San Felipe. Financiado en parte FONIS Grant N° SA05120027

Feeding changes in premature babies. Is there any benefit?

Introducción

Los avances de la medicina, y específicamente los relacionados al cuidado neonatal, han favorecido un incremento de la proporción de niños prematuros (PT) de bajo y muy bajo peso (< 1.500 g) que sobreviven. Estos niños representan un notable desafío para las unidades de cuidado intensivo neonatal y sus pediatras en términos de permitir su supervivencia en buenas condiciones y de disminuir la incidencia de morbilidades crónicas asociadas. En las últimas décadas existe especial preocupación por los prematuros de muy bajo peso en cuanto al desarrollo neurológico, crecimiento longitudinal, sensibilidad a la insulina y composición corporal.

Desarrollo neuro-cognitivo

Estos niños prematuros tomados en conjunto tienen hasta 20% de alteraciones neurológicas asociadas. Entre ellas las más frecuentes son parálisis cerebral, hiperexcitabilidad, hipotonía, hipertonia, hipo e hiperreflexia, hipo o hiperkinesia¹⁻⁴.

Crecimiento longitudinal

El crecimiento lineal de estos niños se caracteriza por un período inicial de disminución de la velocidad de crecimiento del peso y la talla hasta los 3 meses de edad corregida lo que se ha denominado “preterm growth restrain”⁵; luego, un período de crecimiento compensatorio más prolongado que el

de los niños de bajo peso apropiados para la edad gestacional (AEG) y un mayor porcentaje de bajo peso, especialmente en el género masculino. La circunferencia craneana tiende a recuperar su valor en desviaciones estándar sólo hasta el tercer mes de edad corregida, y en la mayoría su valor es menor que en cohortes de niños nacidos a término AEG^{3,6}.

Sensibilidad a insulina

La asociación de bajo peso de nacimiento y disminución de la sensibilidad a insulina y enfermedad cardiovascular ha requerido especial atención en las últimas décadas^{7,8}. Las observaciones iniciales fueron realizadas en estudios retrospectivos de hombres en la 6ª década de la vida en el Reino Unido, demostrando que un menor peso de nacimiento confería un mayor riesgo de síndrome metabólico. Posteriormente, estas observaciones fueron confirmadas en adultos jóvenes y niños de diferentes orígenes étnicos; sin embargo, muchos de esos estudios iniciales solo definían bajo peso de nacimiento como un peso < 2,5 kg sin hacer referencia a la edad gestacional ni al género. Creo importante en este punto hacer mención a la definición de la sensibilidad a insulina (SI); ella es una expresión que caracteriza la respuesta de los tejidos sensibles a los efectos metabólicos de la insulina endógena o exógena. La SI constituye un espectro, al igual que la secreción insulínica, en el más amplio sentido, y existe un espectro “normal” así como respecto de la temperatura corporal, dentro del cual el metabolismo funciona óptimamente en varios tejidos.

En el consenso mundial sobre Resistencia Insulínica (RI), realizado en París el año 2009, próximo a ser publicado, acordamos que no existe un criterio universalmente aceptado y clínicamente útil que defina RI; tampoco contamos con un punto de corte bien diferenciado entre lo normal y lo anormal. Esto es especialmente válido en la niñez, donde no sólo existen diferentes ensayos, cada uno con valores completamente diferentes para la misma muestra, de acuerdo a su precisión, y la medición de péptidos similares a insulina, y también la edad, estado puberal y género, todos ellos factores determinantes en la variación de la SI. De hecho, en la última definición acordada por la Fundación Internacional de Diabetes (IDF) para Síndrome Metabólico en la niñez y adultez su valor no se considera en la definición⁹.

El efecto del bajo peso de nacimiento y las enfermedades futuras ha sido principalmente explorado en recién nacidos a término¹⁰. En los prematuros el efecto del peso de nacimiento, independiente de la edad de gestación, no está tan claramente definido^{11,12}. En los escasos estudios disponibles en que se evaluó este parámetro, en los primeros meses de vida se observa que los PT PEG son más resistentes a la insulina que los PTAEG^{13,14}. Sin embargo, en la infancia existen dos estudios, donde se hallaron discordancias, probablemente por el tipo de población con la que se comparó y la metodología empleada^{11,12}.

La discordancias incluyen el efecto del nacer adecuado o no a la edad de gestación, como aproximación al crecimiento intrauterino, entre adultos jóvenes nacidos prematuros respecto de individuos de la misma edad, pero nacidos a término PEG¹⁵⁻¹⁷.

La hipótesis usual propuesta para explicar el desarrollo de estas patologías postnatales asociadas al bajo peso de nacimiento (como una aproximación, no perfecta, a la restricción de crecimiento prenatal) se denomina “fenotipo hambriento”, en referencia a un mecanismo de adaptación a la malnutrición uterina^{18,19}. Esta hipótesis posteriormente se modificó y se denominó “orígenes del desarrollo” que incluye las contribuciones adicionales de los patrones de crecimiento de la infancia. De esta forma, la hipótesis actual se ha preferido denominar “plasticidad del desarrollo” que conlleva el desarrollo de endocrinopatías postnatales donde un marcador clave es la disminución en la SI²⁰.

Composición corporal

La composición corporal es un aspecto clave en la determinación de la SI. A mayor porcentaje de grasa la SI disminuye, especialmente cuando esta grasa se acumula a nivel visceral²¹.

Uno de los mecanismos propuestos para el generación o contribución a la disminución en la SI es el desarrollo de una composición corporal más adiposa en relación a la masa magra (aun sin obesidad). Este mecanismo fue demostrado en modelos animales²² y posteriormente en humanos nacidos de término PEG²³.

En prematuros existen pocos estudios de composición corporal, pero ya hace una década se reportó la composición

corporal de una cohorte de 125 RN PT < 1.750 g comparándola con la de RN de término. Se evidenció disminución de la masa magra desde la edad corregida de 40 semanas y aumento de masa grasa especialmente después de los 6 meses de vida, en ambos géneros²⁴. En un estudio más reciente, Uthaya y cols. estudiaron la composición corporal en prematuros a la edad corregida de aproximadamente 38 semanas, medida por DEXA, y la distribución de grasa abdominal cuantificada por resonancia magnética nuclear. Los autores observaron que si bien a esta edad los prematuros eran mucho más livianos y cortos que los RN a término, existía una menor grasa abdominal total, la que en los prematuros era principalmente de ubicación intrabdominal²⁵.

Considerando los aspectos patogénicos anteriormente enunciados de la disminución a la SI y las alteraciones de la composición corporal, factor éste que está adquiriendo cada vez más consistencia y peso como determinante de las patologías futuras, existe interés considerable en los patrones de crecimiento lineal y de peso de los prematuros como determinantes claves respecto del desarrollo de patología crónica del adulto.

La nutrición es un factor clave en relación al crecimiento y de esa forma podría ser un determinante importante en términos de riesgos. En estudios en animales (murinos) se ha observado que una dieta suplementada con aceite de pescado por 4 semanas (más aporte calórico total, pero en grasas esenciales polinsaturadas), produce menores incrementos de peso, de acumulación de grasa corporal y de contenido de triglicéridos hepáticos. El aceite de pescado inhibió la reducción postprandial habitual en la degradación de ácidos grasos y la síntesis de genes de triglicéridos, que normalmente ocurre en el estado postprandial. El efecto final se manifestó por disminución de la acumulación hepática de triglicéridos²⁶. Este es un hallazgo muy interesante ya que no sólo modifica el peso, sino que la composición corporal.

La relación de la SI y la alimentación perinatal no está claramente establecida. Sin embargo, en un estudio de prematuros entre 4 y 6 años se observó que la disminución de la SI a esa edad se relacionaba inversamente con un mayor aporte de carbohidratos en el primer mes de vida y una mayor ganancia de peso en desviaciones estándar, desde su peso al nacer hasta el momento de la evaluación (4-10 años)²⁷.

Dada la importancia del tipo de crecimiento postnatal en estos individuos se evaluó el efecto de suplementar la leche materna. Este protocolo fue realizado en Canadá, donde la lactancia materna es preservada en alto porcentaje en el período postnatal; se evaluó el impacto del uso de un fortificante multinutritivo (aumento del aporte de proteínas, Ca, Fe, Zn) de leche materna en prematuros (< 1.800 g) que recibían más del 80% de su alimento diario en esa forma, por 12 semanas después del alta. En el grupo intervenido se observó mayor largo, tendencia a mayor peso, y en aquellos nacidos con peso menor 1.250 g, mayor circunferencia craneana cuando eran comparados con los prematuros que no recibieron suplemento en su alimentación de leche materna. Los autores sugirieron que esta estrategia podría

Documentos

ser efectiva para paliar el déficit de nutrientes y pobre crecimiento característicos de esta etapa en los prematuros de muy bajo peso²⁸. Dado estos resultados positivos en un estudio de mayor duración (12 meses), realizado en EEUU, donde es poco frecuente la lactancia materna, se compararon prematuros de muy bajo peso alimentados con fórmula estándar con otro grupo similar pero alimentado con fórmulas de prematuros (mayor aporte proteico, Ca, P, ácidos grasos esenciales, calorías). Aquellos prematuros alimentados con fórmula de prematuros eran más livianos, y más cortos a los 2, 6 y 12 meses. Adicionalmente, este mismo grupo poseía menos masa grasa en su composición corporal²⁹.

En Chile, a partir del año 2000 se estableció el programa de seguimiento de prematuros de muy bajo peso (< 1.500 g) en todas las unidades de neonatología pertenecientes al sistema de salud estatal ($\cong$ 80% de la población chilena). Este programa incluye un protocolo normativo específico de seguimiento y medidas uniformes de evaluación de los resultados para todas las unidades de neonatología del país. Este programa implica la evaluación mensual desde el alta hasta el primer año de edad corregida y luego cada 3 meses hasta el segundo año de vida y semestralmente hasta los 6 años. Así, también en Chile el servicio de salud provee de fórmulas lácteas gratuitas a los beneficiarios del sistema de salud pública. Recientemente, a partir de Noviembre del año 2003 las políticas de alimentación láctea de los prematuros fueron modificadas de tal forma que en aquellos prematuros con peso de nacimiento < 1.500 g o con edad gestacional menor a 32 semanas se aportara la fórmula de prematuro hasta los 6 meses de edad de gestación, y en aquellos lactantes nacidos con peso de nacimiento < 1.000 g y/o que requirieran oxígeno más de 28 días se entregaran estas fórmulas de prematuros hasta los 12 meses. Estas fórmulas de prematuros contienen un mayor aporte de calorías totales, proteínas y lípidos esenciales (ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (PUFA, DHA) minerales y micronutrientes (Ca, P y Zinc). Previamente, hasta Noviembre de 2003, el PNAC proveía a todos los prematuros independientemente de su peso de nacimiento y/o edad de gestación, de la fórmula de término hasta los 6 meses de edad corregida y luego leche de vaca fortificada (Fe, Zn, Cu y ácido ascórbico) hasta los 12 meses de edad cronológica y sólo fórmula de prematuros hasta las 40 semanas de edad corregida o hasta alcanzar un peso de 3,5 kg (lo que ocurriese primero). Aprovechando los datos de estas cohortes inmediatamente consecutivas, de nivel socioeconómico similar, se realizó un proyecto FONIS evaluando el impacto de este cambio alimentario en el crecimiento longitudinal, SI y composición corporal.

En esta conferencia se presentaron los datos de la evaluación de sujetos dados de alta entre Agosto del 2002 a Julio 2003 (n = 529) y aquellos dados de alta 1 año después, entre Agosto 2004 y Julio del 2005 (n = 560). Durante los 2 años la adherencia al seguimiento y a los controles fue <90%. Las 2 cohortes (basal e "intervenida") no diferían en peso de nacimiento, largo o circunferencia de cráneo, distribución por género y porcentaje de PEG. Al alta sólo

un 14% en ambas cohortes recibía leche materna en forma exclusiva (> 80% de su alimentación). Ambos grupos de sujetos no difirieron en mortalidad pero tuvieron menos días de hospitalización en el primer año de vida y menos días de ventilación mecánica.

Se revisaron también curvas de crecimiento longitudinal y se hizo el análisis preliminar en peso, talla y peso/talla en toda la cohorte y también en forma separada por adecuación para la edad de gestación. Además, en un subgrupo representativo de los sujetos de cada grupo, se evaluó el efecto del cambio de nutrición en el primer año de vida en su composición corporal medida por DEXA y la SI evaluada con glicemia e insulinemia preprandial. Estos datos están actualmente en el proceso de preparación de un manuscrito.

Referencias

1. Strauss RS. 2000. Adult functional outcome of those born small for gestational age: twenty-six-year follow-up of the 1970 British Birth Cohort JAMA 283: 625-632.
2. Sommerfelt K, Markestad T, Ellertsen B. 1998. Neuropsychological performance in low birth weight preschoolers: a population-based, controlled study. Eur J Pediatr 157: 53-58.
3. Hack M, Fanaroff AA. 2000. Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990s. Semin Neonatol 5: 89-106.
4. Geva R, Eshel R, Leitner Y, Valevski AF, Harel S. 2006. Neuropsychological outcome of children with intrauterine growth restriction: a 9-year prospective study. Pediatrics 118: 91-100.
5. Wit JM, Finken MJ, Rijken M, de Zegher F. 2006. Preterm growth restraint: a paradigm that unifies intrauterine growth retardation and preterm extrauterine growth retardation and has implications for the small-for-gestational-age indication in growth hormone therapy. Pediatrics 117: e793-795.
6. Farooqi A, Hagglof B, Sedin G, Gothefors L, Serenius F. 2006. Growth in 10- to 12-year-old children born at 23 to 25 weeks' gestation in the 1990s: a Swedish national prospective follow-up study. Pediatrics 118: e1452-1465.
7. Barker DJ, Osmond C. 1986. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. Lancet 1: 1077-1081.
8. Hales CN, Barker DJ, Clark PM, et al. 1991. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. BMJ 303: 1019-1022.
9. Zimmet P, Alberti G, Kaufman F, et al. 2007. The metabolic syndrome in children and adolescents. Lancet 369: 2059-2061.
10. Soto N, Bazaes RA, Pena V, et al. 2003. Insulin sensitivity and secretion are related to catch-up growth in small-for-gestational-age infants at age 1 year: results from a prospective cohort. J Clin Endocrinol Metab 88: 3645-3650.
11. Bazaes RA, Alegría A, Pittaluga E, Avila A, Iñiguez G, Mericq V. 2004. Determinants of insulin sensitivity and secretion in very-low-birth-weight children. J Clin Endocrinol Metab 89: 1267-1272.
12. Hofman PL, Regan F, Jackson WE, et al. 2004. Premature birth

- and later insulin resistance. *N Engl J Med* 351: 2179-2186.
13. Gray IP, Cooper PA, Cory BJ, Toman M, Crowther NJ. 2002. The intrauterine environment is a strong determinant of glucose tolerance during the neonatal period, even in prematurity. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 4252-4256.
 14. Leipala JA, Raivio KO, Sarnesto A, Panteleon A, Fellman V. 2002. Intrauterine growth restriction and postnatal steroid treatment effects on insulin sensitivity in preterm neonates. *J Pediatr* 141: 472-476.
 15. Willemsen RH, de Kort SW, van der Kaay DC, Hokken-Koelega AC. 2008. Independent effects of prematurity on metabolic and cardiovascular risk factors in short small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 93: 452-458.
 16. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, et al. 2007. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 356: 2053-2063
 17. Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Dekker FW, et al. 2006. 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* 49: 478-485.
 18. Hales CN, Barker DJ. 2001. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull* 60: 5-20.
 19. Barker DJ. 1995. Fetal origins of coronary heart disease. *British Medical Journal* 311: 171-174.
 20. Bateson P, Barker D, Clutton-Brock T, et al. 2004. Developmental plasticity and human health. *Nature* 430: 419-421.
 21. Bacha F, Saad R, Gungor N, Janosky J, Arslanian SA. 2003. Obesity, regional fat distribution, and syndrome X in obese black versus white adolescents: race differential in diabetogenic and atherogenic risk factors. *J Clin Endocrinol Metab* 88: 2534-2540.
 22. Crescenzo R, Samec S, Antic V, et al. 2003. A role for suppressed thermogenesis favoring catch-up fat in the pathophysiology of catch-up growth. *Diabetes* 52: 1090-1097.
 23. Ibáñez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. 2006. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 91: 2153-2158.
 24. Cooke RJ, Rawlings DJ, McCormick K, et al. 1999. Body composition of preterm infants during infancy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80: F188-191.
 25. Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. 2005. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 57: 211-215.
 26. Levy JR, Clore JN, Stevens W. 2004. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids decrease hepatic triglycerides in Fischer 344 rats. *Hepatology* 39: 608-616.
 27. Regan FM, Cutfield WS, Jefferies C, Robinson E, Hofman PL. 2006. The impact of early nutrition in premature infants on later childhood insulin sensitivity and growth. *Pediatrics* 118: 1943-1949.
 28. O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, et al. 2008. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics* 121: 766-776.
 29. Koo WW, Hockman EM. 2006. Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass, and body composition. *Am J Clin Nutr* 84: 1357-1364.