

Nutrición y patología pulmonar en el Neonato de bajo peso al nacer

Patricia Mena N.¹, Adolfo Llanos M.², Ricardo Uauy D.³

Resumen

La importancia de los factores nutricionales en la etiología de la Displasia Broncopulmonar (DBP) esta sustentada por la estrecha relación entre los factores que predisponen a esta entidad y el desarrollo de falla nutricional. El objetivo de este manuscrito es revisar las bases científicas en las cuales se fundamenta la interacción de la nutrición y el desarrollo de la función pulmonar en el recién nacido de bajo peso al nacer; discutir la evidencia proveniente de estudios clínicos y/o revisiones sistemáticas que evalúen el efecto de prácticas nutricionales tendientes a disminuir la incidencia y la gravedad de la DBP, y la evaluación y el manejo nutricional de pacientes ya afectados con esta enfermedad. Intervenciones nutricionales dirigidas a incrementar el aporte de calorías y principalmente de proteínas con restricción del aporte hídrico desde el primer día de vida, evitar déficit de antioxidantes como vitamina E y selenio, administrar altas dosis de Vitamina A por vía intramuscular, tendrían un rol en prevenir o disminuir la severidad de la DBP. El incrementar el aporte de calorías con aportes proteicos superiores a 3 gr/kg/día, limitar el uso de diuréticos y corticoides, mantener buena oxigenación, promover alimentación ad-libitum e implementar equipos de apoyo nutricional al alta, reducirían el déficit nutricional y la falla de crecimiento asociada.

(**Palabras clave:** Displasia Broncopulmonar, DBP, nutrición, muy bajo peso al nacer, MBPN).
Rev Chil Pediatr 76 (1); 12-24, 2005

Bronchopulmonar dysplasia (BPD) and nutrition in the low birth weight neonate

The importance of nutritional factors in the etiology of BPD is supported by the close relationship between the presence of predisposing factors and the concomitant development of nutritional failure. Nutritional interventions aim to increase the caloric and protein intake with fluid intake restriction from the first day of life, avoid antioxidants deficiencies such as Vitamin E and selenium, and the administration of high intramuscular Vitamin A dose, because they could play a role in prevent or decrease the severity of BPD. Clinical practices favoring a higher protein intake (greater than 3 g/Kg/day), limited use of diuretics and postnatal steroids, promotion of ad-lib feeding and implementation of nutritional teams to individualize management may decrease the nutritional deficit and prevent or attenuate the development of failure to thrive.

(**Key words:** bronchopulmonar dysplasia, nutrition, very low birth weight babies).

Rev Chil Pediatr 76 (1); 12-24, 2005

1. MD. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Santiago Chile. Hospital Sótero del Río. Departamento de Pediatría Pontificia Universidad Católica.
2. MD, MPH. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Santiago Chile. Hospital Sótero del Río.
3. MD, PhD. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos. Santiago Chile. London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, United Kingdom.

Trabajo recibido el 03 de enero de 2005, devuelto al autor el 10 de enero, aceptado para publicación el 18 de enero de 2005.

INTRODUCCIÓN

La Displasia Broncopulmonar (DBP) es una patología compleja, de etiología multifactorial y con una historia natural poco predecible definida como alteración pulmonar crónica del prematuro con requerimientos prolongados de suplemento de oxígeno. Esta patología persiste como un problema prevalente en las unidades de recién nacido a pesar del advenimiento del surfactante y la implementación de estrategias de ventilación menos agresivas dirigidas a proteger el pulmón¹. Los criterios que la definen aún son controvertidos y las estrategias de prevención y tratamiento no han sido completamente establecidas². La contribución de un rol nutricional en la fisiopatogenia de esta entidad esta avalada por la estrecha relación entre los factores que predisponen a esta entidad y el desarrollo de falla nutricional.

El objetivo de este manuscrito es revisar las bases científicas en las cuales se fundamenta la interacción de la nutrición y el desarrollo de la función pulmonar en el recién nacido de bajo peso al nacer; discutir la evidencia proveniente de estudios clínicos y/o revisiones sistemáticas que evalúan el efecto de prácticas nutricionales tendientes a disminuir la incidencia y la gravedad de la DBP, y la evaluación y el manejo nutricional de pacientes ya afectados con esta enfermedad.

Aspectos Nutricionales en la función respiratoria

La interacción de la función respiratoria y la nutrición se establece desde el momento mismo del nacimiento, cuando ocurren los fenómenos de adaptación que requiere el prematuro para mantener una adecuada homeostasis una vez que se interrumpe la circulación feto-placentaria. Durante el período de transición caracterizado por la escasa reserva de nutrientes y la inmadurez del sistema gastrointestinal, el recién nacido depende de la administración parenteral de nutrientes para obtener sus requerimientos de calorías, proteínas y nutrientes específicos³.

El establecer prácticas clínicas tendientes a facilitar el período de adaptación inicial tendría un efecto benéfico en prevenir la DBP, al disminuir la severidad de la patología pulmonar y favorecer la administración "agresiva" de calorías y nutrientes incidiendo

directamente en la mejoría de la función respiratoria⁴.

Para un mejor entendimiento de la interacción de nutrición y respiración, se describen los efectos de nutrientes en los diferentes sistemas corporales que intervienen en conseguir el objetivo final de la función respiratoria, el cual involucra el intercambio gaseoso a nivel celular. La interacción de nutrientes con órganos y sistemas claves en cumplir dicha función: el centro respiratorio, el tejido pulmonar, la ventilación y el intercambio gaseoso, los músculos que intervienen en la respiración, y el metabolismo celular deben ser considerados para lograr una comprensión integral del tema (figura 1).

El sistema nervioso central (SNC)

El SNC debe funcionar con un estímulo respiratorio periódico y adecuado a las aferencias que recibe. En el prematuro, el centro respiratorio tiene una respuesta aumentada a los impulsos inhibitorios y un umbral más alto de respuesta al CO₂ comparados con niños nacidos a término o adultos, lo cual lo hace más susceptible a la insuficiencia respiratoria y a presentar apneas. Varios estudios han demostrado una relación entre la exposición al ayuno o malnutrición aguda con una disminución de la sensibilidad de los receptores de hipoxia y anhídrido carbónico. Evidencia reciente sugiere que el balance de aminoácidos que actúan ya sea como neurotransmisores excitatorios como son el glutamato y aspartato, o inhibitorios como es el ácido gama-aminobutírico (GABA), son determinantes de la respuesta del centro respiratorio a la hipoxia. Estudios en animales han demostrado un incremento en la repuesta ventilatoria con la administración de L-glutamina⁵ y estudios en prematuros también sustentan el efecto de la administración de soluciones de aminoácidos en mejorar la respuesta ventilatoria. Mayfield y col⁶ observaron un aumento de la respuesta ventilatoria post-infusión de aminoácidos en pretérminos en el periodo post-natal inmediato con balance nitrogenado negativo, efecto que no se observó cuando el experimento se realizó en prematuros con balances nitrogenados positivos y crecimiento establecido, sugiriendo que el efecto de la administración de aminoácidos estaría condicionado ya sea por la presencia de déficit o por inmadurez del centro respiratorio. Un

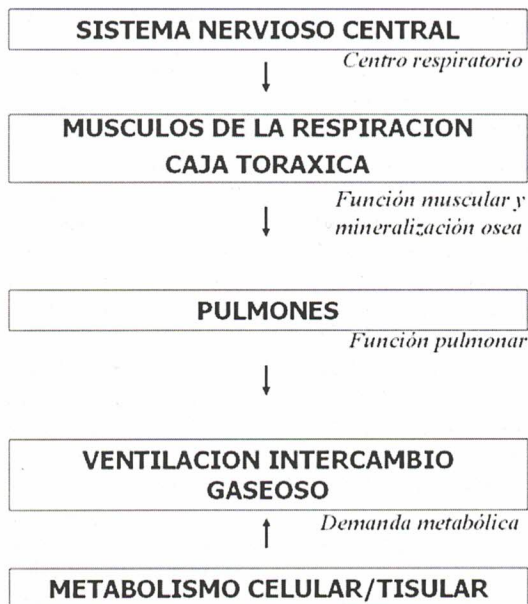


Figura 1. Sistemas y órganos responsables de la función respiratoria, en letra cursiva se destacan los efectos de los nutrientes en la modulación de la función respiratoria con implicancias en el manejo del recién nacido de bajo peso.

estudio de Blazer y col, demostró un efecto a nivel pulmonar con incremento en la complacencia pulmonar, concomitantemente con disminución de la resistencia pulmonar, asociadas con la administración de nutrición parenteral enriquecida con aminoácidos ramificados. Los mismos autores observaron además una disminución en el número de episodios de apneas en pacientes que recibieron la solución enriquecida con aminoácidos⁷.

La función muscular

La presencia de malnutrición se asocia a alteraciones importantes en la estructura y función de los músculos respiratorios. El ayuno prolongado con catabolismo proteico produce una pérdida de masa y de la fuerza muscular que puede comprometer la función ventilatoria y empeorar la enfermedad pulmonar de base, además de afectar negativamente la recuperación nutricional del individuo en etapas posteriores⁸. Evidencia proveniente de estudios recientes sugieren que aportes de aminoácidos (AA) inferiores a 1-1,5 g/kg resultan en balances nitrogenados negativos⁹⁻¹¹. Se estima que por cada día sin aporte proteico se pierden aproximadamente 5 g/kg de peso corporal (1 gramo de

proteína endógena y 4 gramos de agua intracelular)¹². El iniciar e incrementar tempranamente el aporte endovenoso de aminoácidos tendría así un efecto en el tejido muscular al evitar el catabolismo proteico y aumentar la síntesis de proteínas³.

La suplementación con carnitina, un nutriente condicionalmente esencial necesario para la β -oxidación de los ácidos grasos, ha sido postulada como posible terapia para facilitar el retiro de ventilación mecánica y disminuir las apneas, basado en su efecto en mejorar la actividad muscular (deficiencia de carnitina se asocia a hipotonía), y mejorar la utilización de las proteínas y triglicéridos favoreciendo el crecimiento. Sin embargo, un estudio randomizado, controlado, publicado recientemente no demostró tales beneficios con su uso¹³.

Por otro lado, la calidad de la caja torácica es fundamental para una buena ventilación pulmonar. Una pared costal necesita de una buena estructura ósea con mineralización adecuada para brindar un buen soporte a los músculos de la respiración, lo que se obtiene mediante un óptimo aporte de calcio, fósforo y vitamina D. Evitar la movilización de minerales mediante el aporte adecuado de Ca, P y Vit D, en la nutrición parenteral o asociados al uso de suplemento de leche materna y fórmulas para prematuros, han demostrado ser primordiales para disminuir el riesgo de osteopenia del prematuro. Mantener un buen aporte de fósforo es fundamental ya que el déficit de fósforo afecta no tan sólo al hueso sino que al músculo, llevando a fatiga y eventualmente a falla respiratoria, ya que las reservas musculares de fosfocreatina y ATP están comprometidas en los prematuros¹⁴.

La función pulmonar

El crecimiento y desarrollo del pulmón depende de la provisión de nutrientes, principalmente de proteínas, vitamina A y E, inositol y ácidos grasos poli-insaturados, entre otros. Estudios en animales experimentales expuestos a dietas restrictivas en contenido proteico durante el periodo postnatal inmediato revelan anomalías del tejido pulmonar representadas por disminución del crecimiento del pulmón y cambios de tipo "enfisematoso" en los espacios aéreos terminales, cambios que se recuperaron rápidamente una vez reiniciado el aporte proteico¹⁵. La importancia del factor nutricional en minimizar el riesgo de DBP es sugerida por

estudios que utilizan aportes nutricionales más agresivos de alimentación enteral y parenteral al demostrar una reducción en riesgo de DBP en el grupo recibiendo la intervención que aportaba más proteínas y energía, a pesar de una tendencia a mayor gravedad de la condición clínica en el grupo experimental⁴.

Otro aspecto de la función pulmonar, donde las intervenciones nutricionales pueden tener un efecto, lo constituye la producción de surfactante, debido a la importancia que la provisión de substratos tales como glucosa, inositol y ácidos grasos puede tener en la regulación de la producción del surfactante por el neumocito tipo II. La glucosa e inositol son nutrientes fundamentales en la síntesis del surfactante. El *Cochrane Neonatal Group* evaluó los estudios randomizados controlados de suplementación de inositol en prematuros con SDR. Los resultados del meta-análisis demostraron un efecto benéfico en la evolución clínica de los prematuros que recibieron inositol indicado por una reducción de la mortalidad, de DBP, hemorragia intra-ventricular grado III y IV y de retinopatía grado IV. Sin embargo, el limitado tamaño muestral de los tres estudios evaluados no permite validar por el momento el uso de inositol como terapia estándar en el manejo nutricional de los prematuros¹⁶. Por otro lado, la disponibilidad y efectividad del surfactante en el tratamiento del SDR disminuyó el interés en este tipo de terapia.

El rol de vitamina A en la DBP ha sido motivo de numerosos estudios debido a la importancia del retinol en la regeneración del epitelio respiratorio y su actividad antioxidante, y la evidencia que sugiere una asociación entre DBP y niveles subnormales de esta vitamina liposoluble. La evaluación de los niveles plasmáticos de retinol en prematuros al nacer y en el periodo post-natal inmediato, han documentado niveles subnormales de vitamina A^{16,17}. Las dificultades para la administración parenteral de vitamina A con soluciones de dextrosa y amino ácidos debida a su fotosensibilidad y adherencia a las paredes plásticas, y los consumos subóptimos que se obtienen con las fórmulas disponibles actualmente, que sólo cubren un 25-50% de las recomendación propuesta de 210-450 µg/kg/día, son factores que contribuyen a mantener las concentraciones subóptimas de retinol en esta población. La administración en soluciones con lípidos

mejora su disponibilidad cuando se administra vía endovenosa. La asociación entre hipovitaminosis A y un mayor riesgo de DBP ha sido sugerida por estudios clínicos. Varios estudios han evaluado el efecto de suplementar altas dosis de vitamina A en la prevención de DBP en prematuros de muy bajo peso al nacer. La administración de dosis superiores a las requeridas para evitar hipovitaminosis A, estaría sustentada por la importancia del retinol en el recambio del epitelio dañado por barotrauma y los radicales libres de oxígeno. Una evaluación sistemática del *Cochrane Neonatal* de 6 estudios randomizados controlados sugiere un efecto benéfico de la suplementación parenteral de vitamina A (intramuscular (IM) o endovenosa mezclada con lípidos) en recién nacidos de muy bajo peso al nacer. El grupo que recibió el suplemento de Vitamina A intramuscular presentó una menor mortalidad y requerimiento de O₂ a los 28 días y 36 semanas de edad post-concepcional¹⁸. Un estudio multicéntrico posterior al meta-análisis evaluó dosis aún mayores a las utilizadas en previos estudios, administrando 1 500 µg de vitamina A tres veces por semana, durante las primeras 4 semanas de vida en RNMBPN; los resultados de esta evaluación demostraron una reducción en la incidencia de DBP del 11% cuando se comparó con el grupo control (DBP o muerte a las 36 semanas post-concepcional: con suplemento 55%, sin suplemento 62%) con un número necesario para tratar de 10¹⁹. Debido a los inconvenientes de la administración IM de Vitamina A, se ha evaluado su uso oral a una dosis de 1 500 µg/día. Los resultados revelan perfil plasmático de retinol similares a los obtenidos con regímenes de 600 µg IM dado en días alternos, desafortunadamente, no se documentaron efectos benéficos en la mortalidad y morbilidad secundaria, ni enfermedad pulmonar crónica²⁰. Consideraciones actuales con respecto al uso de Vit A en la prevención de DBP deben tener en cuenta lo invasivo de la administración IM en relación a la prevalencia del problema en la unidad, además de problemas de disponibilidad del mercado, ya que la presentación IM no existe en Chile.

El uso profiláctico de antioxidantes en la prevención de la DBP ha recibido considerable atención debido al importante rol del estrés oxidativo en la etiología de esta enfermedad. El efecto de la administración de

nutrientes, que pueden disminuir el daño de los radicales libres de O_2 como lo son la Vitaminas A y E y el micromineral selenio, ha sido evaluado en recién nacidos pretérmino. El suplementar con vitamina E no parece reducir la incidencia de DBP, como lo sugiere una revisión del *Cochrane Neonatal Group*²¹. Es más, el hallazgo de una posible relación entre el exceso de vitamina E y una mayor incidencia de sepsis y ECN descrito en este meta-análisis, plantea el ser cauteloso en la suplementación de vitamina E. El selenio es un micromineral esencial para la formación de enzimas que protegen contra el daño oxidativo, como lo son glutatión y tioredoxin reductasa. Bajos niveles plasmáticos de selenio se han asociado a DBP sugiriendo un posible rol en la fisiopatología de esta entidad. Un meta-análisis del *Cochrane Neonatal Group* encontró un efecto benéfico en la reducción de sepsis pero no en DBP en prematuros suplementados con selenio²². A pesar de lo promisorio de estos estudios, el uso profiláctico de antioxidantes, no ha demostrado el efecto esperado en términos de prevención efectiva. Por otro lado, el efecto benéfico que los radicales libres del oxígeno pueden tener en mantener un adecuado crecimiento y desarrollo constituye un factor a considerarse a la hora de evaluar los riesgos y beneficios de la terapia antioxidante²³.

El mayor o menor aporte de agua, puede actuar como un factor condicionante de edema pulmonar, con la subsiguiente alteración de la difusión de oxígeno y aumento de los requerimientos de oxígeno inhalado. El uso de protocolos restrictivos en el manejo de los líquidos en RNMBPN comparados con administración de agua más liberal, han demostrado un efecto significativo en reducir la apertura del ductus, disminuir el riesgo de ECN y evidenciar una tendencia hacia la reducción de DBP y muerte, según un meta-análisis del *Cochrane Neonatal Group*²⁴.

Evidencia proveniente de estudios recientes han identificado un importante rol de los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga en la modulación de la respuesta inflamatoria mediada por derivados eico-saenoides (derivados de ácidos grasos de 20 carbonos, ácido araquidónico, AA(n-6) y ácido eicosapentaenoico EPA (n-3) y posiblemente docosaenoides (ácidos grasos derivados de 22 carbonos ácido docosahexaenoico DHA (n-3). Las fosfolipasas de membranas son

liberadas dependiendo de la relación de ácido araquidónico AA (n-6) y EPA (n-3) en la dieta. Así, el uso de intervenciones nutricionales con AGPICL que puedan modificar la acción de ciclooxigenasa o lipoxigenasa tendrían un efecto en la liberación de factores inflamatorios como prostaglandinas, prostaciclina, tromboxanos y leucotrienos, factores que intervienen en la fisiopatología de la DBP; el uso de fórmulas suplementadas con AGPICL (AA + DHA) en pretérminos demostró en un análisis post-hoc una menor incidencia de DBP; el grupo control (n = 45) tuvo una prevalencia de 40% mientras que el grupo con suplemento (n = 49) la prevalencia fue 24% ($p < 0,1$)²⁵. En otro estudio la administración de lípidos endovenosos desde las primeras 12 horas de vida no demostró efectos benéficos en la incidencia o severidad de la enfermedad pulmonar crónica. En el mismo estudio, el grupo que recibió lípidos tempranamente presentó mayor requerimiento de O_2 y en el subgrupo de 600-800 g se vió un aumento de la hemorragia pulmonar²⁶. Es sabido que los lípidos pueden depositarse en las paredes de los vasos y modificar el tono vascular pulmonar, lo cual ha sido evaluado ecográficamente verificándose un aumento en la resistencia al flujo de la arteria pulmonar, efecto que no se observa si se mantienen velocidades de infusión que no superen 0,15 g/kg/hora. El resultado de un meta-análisis concluyó que el uso temprano de lípidos endovenosos no se asoció a una mayor tendencia de muerte o DBP a los 28 días o 36 semanas de edad gestacional²⁷.

El metabolismo celular

El oxígeno es el único comburente a nivel celular. De él depende el metabolismo oxidativo de los diversos combustibles (carbohidratos, grasas y cuerpos cetónicos), responsables de proveer la energía celular a través de las vías metabólicas existentes en los diversos órganos. En pacientes con compromiso de la función ventilatoria, como es el caso de pretérminos con DBP, el uso de lípidos como fuente de energía tiene por esto una ventaja teórica al disminuir la producción de CO_2 . Las implicancias clínicas de variar la relación carbohidratos/lípidos como fuente de energía ha sido evaluada en recién nacidos prematuros conectado a ventilación asistida²⁸; los resultados de este estudio mostraron una asociación de las die-

tas ricas en carbohidratos con mayor producción de CO_2 que fue compensada con aumento en la ventilación alveolar, y aumento concomitantemente de la PaO_2 . Aunque este estudio sugiere beneficios en oxigenación con dietas moderadamente altas en carbohidratos, el aumento de la PaCO_2 podría ser deletéreo en un paciente con función pulmonar límite. Por otra parte, la evaluación del efecto de la oxidación de carbohidratos y grasas en la síntesis de proteínas mostró que el uso de fórmulas con mayor contenido de carbohidratos disminuía la oxidación de proteínas, lo cual favorecería el crecimiento²⁹. En otro estudio realizado en prematuros con diagnóstico de DBP se comparó el uso de fórmulas isocalóricas con mayor o menor contenido en grasas; el uso de la fórmula que ofrecía mayor contenido calórico derivado de ácidos grasos se asoció a menor producción de CO_2 , sin embargo, la ganancia de peso fue menor a la observada en la fórmula con mayor contenido de carbohidratos³⁰. Por el momento el tema de cuál es la óptima relación carbohidratos-lípidos en los RNMBPN no ha sido resuelto. En niños recibiendo ALPAR se recomienda comenzar desde el primer día de vida con aportes que no superen los 0,5 g/kg/día de lípidos, considerar el disminuir y/o suspender el aporte de lípidos en la presencia de hipertensión pulmonar con compromiso respiratorio severo y monitorizar los niveles de triglicéridos en sangre evitando concentraciones superiores a 200-250 mg/dl, lo cual se sugiere como una medida razonable para disminuir el riesgo de los efectos secundarios relacionados con su administración.

La presencia de moléculas susceptibles al daño oxidativo como son los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga constituye un riesgo teórico, el cual no ha sido documentado en estudios clínicos evaluando fórmulas suplementadas con AGPICL. Estas fórmulas, por el contrario, han mostrado ventajas en maduración visual y de desarrollo mental³¹.

El crecimiento celular se ve afectado ante la presencia de hipoxia, por lo tanto el mantener un nivel de oxemia que permita un crecimiento adecuado sin aumentar el daño oxidativo se convierte en un objetivo deseable en pacientes prematuros. El uso de saturaciones menores a 92% produce un marcado retraso del crecimiento como lo muestra el estudio de Moyer Mileur, donde

el mantener saturaciones mayores de 92% se asoció a una mayor ganancia de peso^{28,32}. Por otro lado, existe evidencia que sugiere un incremento en la morbilidad respiratoria asociada con mantener saturaciones > 95% en RNMBPN en crecimiento³³. Un estudio reciente no demostró beneficios ni en crecimiento ni evolución neurológica al mantener saturaciones > 95% comparado con 92-95%³⁴. Basado en lo anterior sería razonable mantener saturaciones en el rango de 92-95 en RNMBPN en fase de crecimiento.

En resumen, el manejo clínico nutricional para minimizar el riesgo de DBP en del RNMBPN involucraría:

- Evitar situaciones de hipoxia-hiperoxia, mantener termoregulación y resolver problemas hemodinámicos y de desequilibrio ácido-base que se presenten.
- Permitir una pérdida de peso que no supere el 10-15%, evitando el exceso de volumen hídrico.
- Inicio de aporte de aminoácidos parenterales el primer día de vida con aproximadamente 2-3 g/kg/día y alcanzar un aporte energético de 50 a 60 kcal/kg/día en los primeros 3 a 5 días de vida. Después de la primera semana de vida mantener una relación proteico-calórica de 1 g por 25 kcal.
- Prevenir déficit de antioxidantes como vitamina E, selenio y considerar el uso de vitamina A.
- Limitar el aporte de lípidos en pacientes con hipertensión pulmonar, evitando concentraciones superiores a 200-250 mg/dl de triglicéridos.
- Mantener saturaciones de O_2 en un rango de 92-95%.
- Evitar exceso de glucosa y relaciones de carbohidratos/lípidos elevada que aumenta la demanda de oxígeno y genera un estado hipermetabólico.

I. EVOLUCIÓN NUTRICIONAL DEL NIÑO CON DBP

Los recién nacidos que desarrollan DBP presentan muy precozmente diferencias en el estado y aporte nutricional. Las necesidades nutricionales especiales que requieren estos niños dependen de los mismos factores involucrados en la patogénesis de la DBP ya descritos, de la presencia de

alteraciones hormonales y finalmente de las consecuencias derivadas del tratamiento (figura 2).

Prematuros menores de 30 semanas de gestación con retardo de crecimiento intrauterino (RCIU) presentan mayor riesgo de síndrome de dificultad respiratoria y de desarrollar pulmón crónico que prematuros sin desnutrición fetal³⁵⁻³⁷, existiendo múltiples factores del RCIU que pueden contribuir a esta asociación. La hipoxia fetal produce una disminución de los movimientos respiratorios fetales, hipertensión pulmonar, aumento de la resistencia de la vía aérea y disminución de la expresión de la superóxido dismutasa, enzima responsable de la protección antioxidante³⁸. En animales experimentales la desnutrición proteica y el déficit de vitamina A reduce la multiplicación alveolar.³⁹ Las alteraciones fetales producidas por la hipoxia determinan una maladaptación a la vida extrauterina con aumento de la masa muscular vascular pulmonar y

disminución de la síntesis de óxido nítrico⁴⁰.

En su fase inicial, el menor aporte precoz proteico-energético observado en esta población se relaciona con la gravedad del SDR, con la restricción en el aporte de líquidos y con problemas de tolerancia alimentaria derivados de la inmadurez del tracto gastrointestinal. Este menor aporte nutricional, produce finalmente una disminución de la masa magra con consecuencias en la recuperación posterior al prolongar el tiempo en ventilación asistida⁸.

El mayor trabajo respiratorio⁴¹ y la presencia de una mayor proporción de masa metabólicamente activa como consecuencia de la falla de crecimiento y el proceso inflamatorio determinan un aumento del gasto energético por unidad de peso corporal en pacientes con DBP, estableciéndose que pacientes con DBP tienen requerimientos mayores de energía estimados en 15-25% del gasto energético basal, lo que significa 10 a 18 Kcal/kg por día adicionales⁴¹. La

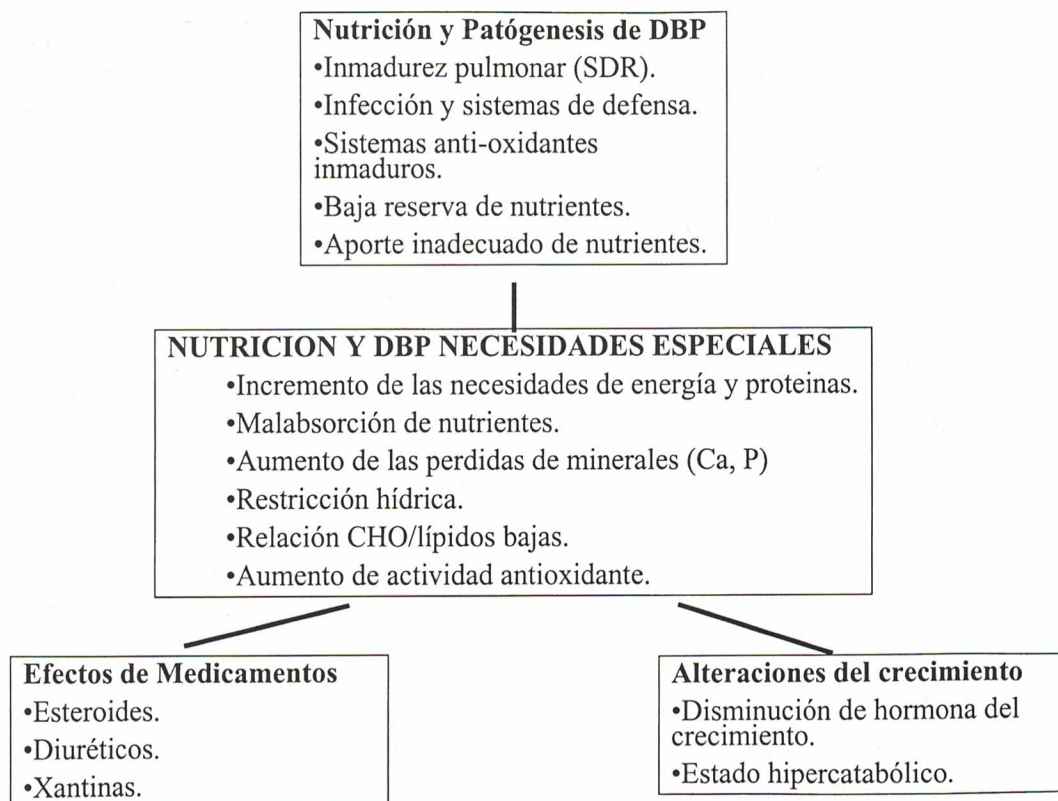


Figura 2. Nutrición y DBP, relación con la patogénesis y con necesidades nutricionales especiales de prematuros con DBP, efecto de los medicamentos y alteraciones hormonales específicas.

Tabla 1. Factores Asociados a Insuficiente crecimiento en niño con DBP

-
- Restricción de aporte de volumen líquido y nutriente
 - Aumento del gasto energético
 - Malabsorción de nutrientes
 - Mala tolerancia alimentaria, ingestión insuficiente
 - Oxigenación insuficiente
 - Infecciones recurrentes
 - Hospitalizaciones recurrentes
 - Retardo de Crecimiento Intrauterino
-

importancia de la actividad en aumentar el gasto energético en prematuros ha sido evaluado por Thureen y col. El aumento de gasto energético al pasar del estado de sueño al estado activo de llanto se ha estimado es de más de 10 veces el nivel basal⁴², por lo cual, el promover intervenciones que reduzcan los periodos de llanto a través de una atención individualizada de enfermería permitirá destinar más energía al crecimiento. La postura probablemente influye en el nivel de actividad ya que se describe que el gasto energético es menor en prono⁴³.

El uso tanto profiláctico como terapéutico de los corticoides ha recibido bastante atención como uno de los factores responsables de la falla de crecimiento presente en niños con DBP debido a los múltiples efectos negativos en el crecimiento celular, lineal corporal y óseo asociados con su administración⁴⁵⁻⁴⁷. Con dos días de administración de dexametasona en dosis de 0,5 mg/kg/día se observa una disminución de los niveles de hormona de crecimiento⁴⁸. Los corticoides reducen el metabolismo nitrogenado y aumentan el catabolismo, inhiben la absorción de calcio e interfieren con la expresión del factor de crecimiento insulino similar I (IGF-I) e IGFBP3 al disminuir la osteocalcina y el N-telopeptido circulante. El uso concomitante de hormona de crecimiento con o sin IGF-I sólo reduce parcialmente los efectos de los corticoides en el crecimiento⁴⁹. A nivel pulmonar se ha documentado la disminución en niveles endotraqueales del factor de cre-

cimiento de los hepatocitos, que induce la proliferación de células epiteliales bronquiales y alveolares⁵⁰, niveles que están reducidos en la DBP grave lo que es acentuado con el uso de corticoides⁵¹. Por otra parte, los corticoides reducen la absorción de calcio y tienen un efecto supresor del metabolismo celular óseo. La estimulación de la proteína ligadora de retinol y el aumento del retinol circulante asociado con el uso de corticoides explica en parte el efecto benéfico de los corticoides en la evolución de la DBP. La apoptosis celular descrita en SDR severos puede ser atenuada con el uso de corticoides⁵². Además la asociación del uso de corticoides postnatales con menor desarrollo cognitivo y psicomotor ha limitado su uso a protocolos de estudio⁵³. Afortunadamente no se han encontrado efectos nutricionales de las dos dosis de corticoides administrados prenatalmente a la madre⁵⁴.

II. RECOMENDACIONES DE MANEJO NUTRICIONAL INTRAHOSPITALARIO

El problema nutricional del niño con DBP se limita a los casos moderados y severos. Los casos leves, en especial lo que se ha llamado "las nuevas DBP"⁵⁵ probablemente no requieren un cuidado diferente que el de un prematuro extremo.

Aporte Hídrico

Una de las áreas de mayor controversia en el manejo de la DBP está relacionada con limitar el aporte de volumen basado solamente en el diagnóstico de DBP, práctica que puede comprometer el aporte de nutrientes y afectar el crecimiento. No existe evidencia que relacione la restricción de volumen en el período estable de la DBP con una menor duración de la enfermedad o disminución de los requerimientos de oxígeno. En un estudio clínico que comparó la administración de un volumen enteral más alto pero menos concentrado, con una relativa restricción de volumen con una fórmula más concentrada, reportó que el grupo con volumen enteral más alto sólo toleró 164 ml/kg/día y no los 180 ml/Kg/día planeados, en tanto que el grupo con volumen restringido recibió 146 ml/kg/día. Con respecto a las variables clínicas evaluadas no hubo diferencia significativa en la evolución respiratoria ni nutricional al comparar ambos grupos⁵⁶. Así,

en casos de pacientes con DBP leves el restringir la ingesta de volumen no está indicado a menos que exista problemas de tolerancia enteral. La importancia de la retención hídrica está relacionada con DBP moderada o severa con aumento de los requerimientos de oxígeno y ventilatorios en forma aguda. En este grupo de pacientes, con evidente riesgo de retención hídrica y de descompensación con volúmenes altos, de aporte enteral, se recomienda no superar aportes de 130 a 150 ml/kg/día de fórmula concentrada en proteínas, minerales y energía. Adicionalmente en los casos graves de DBP, con insuficiencia respiratoria global, se debe adaptar la forma de alimentar y optar por una alimentación enteral continua, que permite reducir el gasto energético y minimizar los efectos deletéreos de la alimentación en bolo sobre la fisiopatología pulmonar. Diferentes estudios han documentado el aumento de la resistencia pulmonar, la disminución de la distensibilidad pulmonar (*compliance*) y la restricción pulmonar que produce la distensión gástrica con el aporte en bolo.

Si hay insuficiencia respiratoria importante y problemas de tolerancia alimentaria debe plantearse el uso de una gastrostomía, asociada a una funduplicatura para minimizar el riesgo de reflujo y aspiración⁵⁷.

Composición de las fuentes de energía

Las modificaciones de la composición energética con aumento de aporte de calorías lipídicas a expensas de las derivadas de carbohidratos para disminuir el riesgo de mayor producción y de eventual retención de CO₂, se consideran dentro de las intervenciones nutricionales en pacientes con DBP. Sin embargo, la menor absorción intestinal de los lípidos comparado con los carbohidratos⁵⁸ y el mayor efecto sobre la oxidación de proteínas observado en dietas con mayor contenido de carbohidratos debe tenerse en consideración y por lo tanto es recomendable evaluar la respuesta terapéutica de los cambios efectuados²⁹. El uso de triglicéridos de cadena media (TCM) tiene la ventaja de una muy buena absorción, pero su depósito requiere elongación de las cadenas de ácidos grasos, proceso que aumenta la producción de CO₂ y puede contribuir al riesgo de retención. En todo caso, el problema de la retención se observa en pacientes con niveles sanguíneos de CO₂ de

55 a 70 mmHg o más.

Aporte Proteico

Uno de los objetivos de la nutrición es favorecer la ganancia de peso en masa magra y no de tejido adiposo. El aumentar aporte energético con hidratos de carbonos y lípidos con aportes proteicos menores de 3 gr/kg/día se asocia a aumento de peso en base al compartimiento graso. Una muy adecuada evaluación del aporte proteico es el nivel plasmático de nitrógeno ureico, niveles menores a 5 mg/dl son sugerentes de insuficiente aporte proteico. Brunton comparando dos fórmulas isocalóricas pero con distinta concentración de minerales y proteínas demuestra una mayor ganancia en talla y en tejido magro con mayor aporte de proteínas y minerales⁵⁹.

II. MANEJO EXTRAHOSPITALARIO

Fórmulas enriquecidas vs estándar

La mayor parte de los estudios existentes en nutrición post-alta, se han centrado en variar las concentraciones de proteínas y microminerales evaluando su efecto en el corto y mediano plazo, hasta ahora sin demostrar evidencia suficiente de un efecto sostenido en mejorar el crecimiento de esta población. En un estudio controlado y doble ciego, 60 niños con DBP fueron aleatoriamente asignados a recibir fórmula enriquecida vs fórmula estándar desde las 37 semanas hasta los tres meses de edad corregida. El uso de la fórmula con mayor concentración de proteínas y minerales se asocia con crecimiento recuperacional significativamente mayor durante el período de intervención, pero sin diferencias en la antropometría ni en la composición corporal al año de edad. Las diferencias en este estudio son más marcadas entre los varones que en las niñas⁵⁹.

Recomendaciones Prácticas

En el manejo extrahospitalario del prematuro con DBP debe considerarse la condición general. En caso de DBP grave con seria limitación del volumen de ingesta se sugiere aportar una fórmula concentrada con 1 Kcal por ml y alrededor de 2 g de proteínas por 100 ml, manteniendo una administración enteral continua, eventualmente a través de una gastrostomía⁵⁷. Si el niño se alimenta por chupete regulará el volumen que ingiere, regulación que está dada por el volumen y la concentración de energía. Fórmulas con suplemento de energía solamen-

te, ya sea con agregado de lípidos o de carbohidratos, determinarán una menor ingesta de proteínas y de los otros nutrientes, siendo en estos casos el aumento del peso preferentemente en base a tejido adiposo en desmedro de la ganancia de masa magra y del crecimiento longitudinal. Por lo tanto, el uso de suplementos de maltosa dextrina a una fórmula láctea para el niño de término no sería recomendable, salvo en el lactante que este recibiendo leche de vaca fortificada del programa de alimentación complementaria, que tiene una alta concentración proteica y mineral (Purita Fortificada).

Aunque la evidencia para seleccionar del tipo de fórmula óptima a administrar post-alta al niño con DBP es limitada, si existe suficiente evidencia de una falta de recuperación nutricional en estos pacientes, aún recibiendo una alimentación óptima durante el periodo intrahospitalario, superior a la observada en el prematuro sin DBP. Lo anterior sustentaría el adoptar estrategias de continuación de fórmula de prematuros, durante los primeros 12 meses de vida, como es actualmente contemplado por el programa de alimentación complementaria del prematuro en Chile. Esta fórmula administrada ad libitum permitirá la óptima expresión del potencial de crecimiento y corregir déficit de nutrientes como vitamina A y Zinc. Está pendiente la evaluación del impacto de esta medida en la recuperación nutricional y su posible efecto en enfermedades crónicas de la vida adulta.

Al igual que en el paciente intrahospitalario, el mantener una buena oxigenación constituye una parte importante del manejo de aquellos RN que continúan en O₂ domiciliario al alta. Problemas de alimentación dados por menor tiempo de succión y menor ingestión de fórmula son frecuentemente reportados en niños con DBP⁶¹. Medidas tendientes a promover la ingesta voluntaria de volúmenes elevados e identificar problemas de alimentación tempranamente mediante educación de los padres y el ofrecer apoyo psicosocial deben ser parte esencial del manejo nutricional del RN con DBP y deberían implementarse⁶². La madre requiere ser apoyada en comprender que estas dificultades forman parte del problema respiratorio del niño. Por último y no menos importante es el establecer un manejo nutricional individualizado con presencia de especialistas en nutrición que ha demostrado tener

efectos benéficos en el crecimiento post-alta de esta población⁶³.

CONCLUSIONES

El recién nacido prematuro tiene un alto riesgo de desarrollar enfermedad de membrana hialina al igual que DBP. Ambas enfermedades aumentan las necesidades calóricas en un recién nacido con escasas reservas energéticas y un sistema gastrointestinal inmaduro, incrementando el riesgo de déficit nutricional. Intervenciones nutricionales dirigidas a incrementar el aporte de proteínas y de calorías con restricción del aporte hídrico desde el primer día de vida, evitar el déficit de antioxidantes como vitamina E y selenio, administrar altas dosis de Vitamina A por vía intramuscular contribuye a disminuir la DBP. Para evitar la restricción en el crecimiento y desarrollo asociado con la DBP se recomienda incrementar el aporte de calorías manteniendo aportes proteicos superiores a 3 gr/kg/día, promoviendo el uso de suplementos de leche materna y fórmulas de prematuros; seleccionar cuidadosamente el grupo de RN que se puedan beneficiar de prácticas clínicas que aumentan el riesgo nutricional como restricción de volumen, uso de diuréticos en forma rutinaria y corticoides; mantener una "adecuada" oxigenación. Se debe promover prácticas clínicas que favorezcan la ingesta voluntaria de altos volúmenes de leche antes del alta, limitando el uso de suplementos en base a hidratos de carbono y ácidos grasos de cadena media. Al alta, se debe individualizar el manejo estableciendo equipos de apoyo nutricional que identifiquen tempranamente los problemas nutricionales y sirvan de apoyo a la familia.

REFERENCIAS

- 1.- Atkinson SA, Abrams SA: Introduction. Symposium: Pediatric pulmonary insufficiency: nutritional strategies for prevention and treatment. *J Nutr* 2001; 131: 933-4.
- 2.- Bancalari E: Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001; 18: 1-9.
- 3.- Llanos A, Mena P, Uauy R: Nutritional tendencies in the premature infant. *Rev Chil Pediatr* 2004; 75: 107-21.

- 4.- Wilson DC, Cairns P, Halliday HL, Reid M, McClure G, Dodge JA: Randomised controlled trial of an aggressive nutritional regimen in sick very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1997; 77: 4-11.
- 5.- Huang R, Shuaib A, Hertz L: Glutamate uptake and glutamate content in primary cultures of mouse astrocytes during anoxia, substrate deprivation and simulated ischemia under normothermic and hypothermic conditions. *Brain Res* 1993; 618: 346-51.
- 6.- Mayfield SR, Uauy R, Albrecht J, Harmon A: Parenteral Amino Acids (AA) Increase Minute Ventilation (VE), Tidal Volume (VT) and Mean Inspiratory Flow (MIF) in VLBW Infants. *Pediatr Res* 1998; 27: 286.
- 7.- Manner T, Wiese S, Katz DP, Skeie B, Askanazi J: Branched-chain amino acids and respiration. *Nutrition* 1992; 8: 311-5.
- 8.- de Regnier RA, Guilbert TW, Mills MM, Georgieff MK: Growth failure and altered body composition are established by one month of age in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Nutr* 1996; 126: 168-75.
- 9.- Denne SC: Energy expenditure in infants with pulmonary insufficiency: is there evidence for increased energy needs? *J Nutr* 2001; 131: 935-7.
- 10.- Thureen PJ, Melara D, Fennessey PV, Hay WWJ: Effect of low versus high intravenous amino acid intake on very low birth weight infants in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003; 53: 24-32.
- 11.- Rivera AJ, Bell EF, Bier DM: Effect of intravenous amino acids on protein metabolism of preterm infants during the first three days of life. *Pediatr Res* 1993; 33: 106-11.
- 12.- Heird WC: Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to 'catch-up' growth. *Semin Neonatol* 2001; 6: 365-75.
- 13.- O'Donnell J, Finer NN, Rich W, Barshop BA, Barrington KJ: Role of L-carnitine in apnea of prematurity: a randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2002; 109: 622-6.
- 14.- Bertocci LA, Mize CE, Uauy R: Muscle phosphorus energy state in very-low-birth-weight infants: effect of exercise. *Am J Physiol* 1992; 262: 289-94.
- 15.- Kalenga M, Tschanz SA, Burri PH: Protein deficiency and the growing rat lung. II. Morphometric analysis and morphology. *Pediatr Res* 1995; 37: 789-95.
- 16.- Hallman M, Bry K, Hoppu K, Lappi M, Pohjavuori M: Inositol supplementation in premature infants with respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1992; 326: 1233-9.
- 17.- Verma RP, McCulloch KM, Worrell L, Vidyasagar D: Vitamin A deficiency and severe bronchopulmonary dysplasia in very low birthweight infants. *Am J Perinatol* 1996; 13: 389-93.
- 18.- Darlow BA, Graham PJ: Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; CD000501.
- 19.- Tyson JE, Wright LL, Oh W, et al: Vitamin A supplementation for extremely-low-birth-weight infants. National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *N Engl J Med* 1999; 340: 1962-8.
- 20.- Landman J, Sive A, Heese HD, Van der EC, Sacks R: Comparison of enteral and intramuscular vitamin A supplementation in preterm infants. *Early Hum Dev* 1992; 30: 163-70.
- 21.- Brion LP, Bell EF, Raghuvveer TS: Vitamin E supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003665.
- 22.- Darlow BA, Austin NC: Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; CD003312.
- 23.- Saugstad OD: Bronchopulmonary dysplasia-oxidative stress and antioxidants. *Semin Neonatol* 2003; 8: 39-49.
- 24.- Bell EF, Acarregui MJ: Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; CD000503.
- 25.- Carlson SE, Werkman SH, Tolley EA: Effect of long-chain n-3 fatty acid supplementation on visual acuity and growth of preterm infants with and without bronchopulmonary dysplasia. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 687-97.
- 26.- Sosenko IR, Rodríguez-Pierce M, Bancalari E: Effect of early initiation of intravenous lipid administration on the incidence and severity of chronic lung disease in premature infants. *J Pediatr* 1993; 123: 975-82.
- 27.- Fox GF, Wilson DC, Ohlsson A: Effect of early vs. late introduction of intravenous lipid to preterm infants on death and chronic lung disease (CLD). Results of Meta-analyses. *Pediatr Res* 1998; 43: 214A.
- 28.- Chessex P, Belanger S, Piedboeuf B, Pineault M: Influence of energy substrates on respiratory gas exchange during conventional mechanical ventilation of preterm infants. *J Pediatr* 1995; 126: 619-24.
- 29.- Kashyap S, Towers HM, Sahni R, Ohira-Kist K, Abildskov K, Schulze KF: Effects of quality of energy on substrate oxidation in enterally fed, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2001; 74: 374-80.
- 30.- Pereira GR, Baumgart S, Bennett MJ, et al: Use of high-fat formula for premature infants with

- bronchopulmonary dysplasia: metabolic, pulmonary, and nutritional studies. *J Pediatr* 1994; 124: 605-11.
- 31.- O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, et al: Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108: 359-71.
- 32.- Moyer-Mileur LJ, Nielson DW, Pfeffer KD, Witte MK, Chapman DL: Eliminating sleep-associated hypoxemia improves growth in infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1996; 98: 779-83.
- 33.- The STOP-ROP Multicenter Study group. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy Of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. *Pediatrics* 2000; 105: 295-310.
- 34.- Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM: Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. *N Engl J Med* 2003; 349: 959-67.
- 35.- Lal MK, Manktelow BN, Draper ES, Field DJ: Chronic lung disease of prematurity and intrauterine growth retardation: a population-based study. *Pediatrics* 2003; 111: 483-7.
- 36.- Regev RH, Lusky A, Dolfin T, Litmanovitz I, Amon S, Reichman B: Excess mortality and morbidity among small-for-gestational-age premature infants: a population-based study. *J Pediatr* 2003; 143: 186-91.
- 37.- Thompson PJ, Greenough A, Gamsu HR, Nicolaides KH: Ventilatory requirements for respiratory distress syndrome in small-for-gestational-age infants. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 528-31.
- 38.- Giles BL, Suliman H, Mamo LB, Piantadosi CA, Oury TD, Nozik-Grayck E: Prenatal hypoxia decreases lung extracellular superoxide dismutase expression and activity. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283: 549-54.
- 39.- Haworth SG, Hislop AA: Lung development-the effects of chronic hypoxia. *Semin Neonatol* 2003; 8: 1-8.
- 40.- Hislop AA, Springall DR, Oliveira H, Pollock JS, Polak JM, Haworth SG: Endothelial nitric oxide synthase in hypoxic newborn porcine pulmonary vessels. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1997; 77: 16-22.
- 41.- de Meer K, Westerterp KR, Houwen RH, Brouwers HA, Berger R, Okken A: Total energy expenditure in infants with bronchopulmonary dysplasia is associated with respiratory status. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 299-304.
- 42.- Thureen PJ, Phillips RE, Baron KA, DeMarie MP, Hay WW Jr: Direct measurement of the energy expenditure of physical activity in preterm infants. *J Appl Physiol* 1998; 85: 223-30.
- 43.- Masterson J, Zucker C, Schulze K: Prone and supine positioning effects on energy expenditure and behavior of low birth weight neonates. *Pediatrics* 1987; 80: 689-92.
- 44.- Fitzgerald D, Van Asperen P, O'Leary P, et al: Sleep, respiratory rate, and growth hormone in chronic neonatal lung disease. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 241-9.
- 45.- Gibson AT, Pearce RG, Wales JK: Growth retardation after dexamethasone administration: assessment by knemometry. *Arch Dis Child* 1993; 69: 505-9.
- 46.- Leitch CA, Ahlrichs J, Karn C, Denne SC: Energy expenditure and energy intake during dexamethasone therapy for chronic lung disease. *Pediatr Res* 1999; 46: 109-13.
- 47.- Weiler HA, Paes B, Shah JK, Atkinson SA: Longitudinal assessment of growth and bone mineral accretion in prematurely born infants treated for chronic lung disease with dexamethasone. *Early Hum Dev* 1997; 47: 271-86.
- 48.- Huysman MW, AC, Hop WC, Sauer PJ: Effect of dexamethasone treatment on serum GH, IGF-I, and the binding proteins IGFBP-1 and -3 in ventilated very preterm infants. *Pediatr Res* 2003; 54: 37-43.
- 49.- Tonini G, Pahor T, Colonna F, de Vonderweid U: Growth hormone does not prevent catabolic side effects of dexamethasone in extremely low birth weight preterm infants with bronchopulmonary dysplasia-a pilot study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1997; 10: 291-4.
- 50.- Lassus P, Nupponen I, Kari A, Pohjavuori M, Andersson S: Early postnatal dexamethasone decreases hepatocyte growth factor in tracheal aspirate fluid from premature infants. *Pediatrics* 2002; 110: 768-71.
- 51.- Bolt RJ, van Weissenbruch MM., Roos JC, van de HA, Cranendonk A, Lafeber HN: Body composition in infants with chronic lung disease after treatment with dexamethasone. *Acta Paediatr* 2002; 91: 815-21.
- 52.- Ambalavanan N, Novak ZE: Peptide growth factors in tracheal aspirates of mechanically ventilated preterm neonates. *Pediatr Res* 2003; 53: 240-4.
- 53.- Yeh TF, Lin YJ, Lin HC, et al: Outcomes at school age after postnatal dexamethasone therapy for lung disease of prematurity. *N Engl J Med* 2004; 350: 1304-13.
- 54.- de Pipaon MS, VanBeek RH, Zimmermann LJ, Wattimena DJ, Quero J, Sauer PJ: Effects of antenatal steroids on protein metabolism in preterm infants on the first day of life. *J Pediatr* 2004; 144: 75-80.
- 55.- St John E., Carlo WA: Respiratory distress

- syndrome in VLBW infants: changes in management and outcomes observed by the NICHD Neonatal Research Network. *Semin Perinatol* 2003; 27: 288-92.
- 56.- Fewtrell MS, Adams C, Wilson DC, Cairns P, McClure G, Lucas A: Randomized trial of high nutrient density formula versus standard formula in chronic lung disease. *Acta Paediatr* 1997; 86: 577-82.
- 57.- Guimber D, Michaud L, Storme L, Deschildre A, Turck D, Gottrand F: Gastrostomy in infants with neonatal pulmonary disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36: 459-63.
- 58.- Boehm G, Bierbach U, Moro G, Minoli I: Limited fat digestion in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 22: 161-6.
- 59.- Brunton JA, Saigal S, Atkinson SA: Growth and body composition in infants with bronchopulmonary dysplasia up to 3 months corrected age: a randomized trial of a high-energy nutrient-enriched formula fed after hospital discharge. *J Pediatr* 1998; 133: 340-5.
- 60.- 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: 1089-97.
- 61.- Singer LT, Davillier M, Preuss L, et al: Feeding interactions in infants with very low birth weight and bronchopulmonary dysplasia. *J Dev Behav Pediatr* 1996; 17: 69-76.
- 62.- Kelleher KJ, Casey PH, Bradley RH, et al: Risk factors and outcomes for failure to thrive in low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1993; 91: 941-8.
- 63.- Bryson SR, Theriot L, Ryan NJ, Pope J, Tolman N, Rhoades P: Primary follow-up care in a multi-disciplinary setting enhances catch-up growth of very-low-birth-weight infants. *J Am Diet Assoc* 1997; 97: 386-90.
- 64.- Johnson DB, Cheney C, Monsen ER: Nutrition and feeding in infants with bronchopulmonary dysplasia after initial hospital discharge: risk factors for growth failure. *J Am Diet Assoc* 1998; 98: 649-56.

AVISO A LOS AUTORES

La Revista Chilena de Pediatría puede ser visitada a texto completo en la página web: www.scielo.cl en un aporte de Conicyt a las publicaciones científicas nacionales.