

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### En recién nacidos pretérmino, es seguro incrementar de forma rápida el volumen de leche

Rivas Fernández MA<sup>1</sup>, Cuestas Montañés E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

Correspondencia: Eduardo Cuestas Montañés, [ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar](mailto:ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar)

**Palabras clave en español:** enterocolitis necrotizante; sepsis; alimentación enteral; discapacidad del desarrollo.

**Palabras clave en inglés:** necrotizing enterocolitis; sepsis; enteral feeding; developmental disability.

Fecha de recepción: 18 de marzo de 2020 • Fecha de aceptación: 30 de marzo de 2020

Fecha de publicación del artículo: 8 de abril de 2020

Evid Pediatr. 2020;16:20.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rivas Fernández MA, Cuestas Montañés E. En recién nacidos pretérmino, es seguro incrementar de forma rápida el volumen de leche. Evid Pediatr. 2020;16:20.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2020;16:20>.

©2005-20 • ISSN: 1885-7388

# En recién nacidos pretérmino, es seguro incrementar de forma rápida el volumen de leche

Rivas Fernández MA<sup>1</sup>, Cuestas Montañés E<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Hospital General de Cataluña. Sant Cugat del Vallés. Barcelona. España.

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado Universitario de Córdoba. Argentina.

Correspondencia: Eduardo Cuestas Montañés, [ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar](mailto:ecuestas@hospitalprivadosa.com.ar)

**Artículo original:** Dorling J, Abbott J, Berrington J, Bosiak B, Bowler U, Boyle E, et al. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants. *N Engl J Med.* 2019;381:1434-43.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** no hubo diferencias significativas en la supervivencia sin discapacidad del desarrollo neurológico moderada o grave a los 24 meses en los recién nacidos muy prematuros o de muy bajo peso al nacer con una estrategia de avanzar en los volúmenes de alimentación de leche en incrementos diarios de 30 ml por kilogramo en comparación con 18 ml por kilogramo.

**Comentario de los revisores:** según los resultados del estudio analizado, los incrementos rápidos del volumen de leche (30 ml por kg/día) no modifican la supervivencia sin discapacidad ni aumentan el riesgo de enterocolitis necrotizante, aunque se encontró un mayor riesgo de discapacidad motora de moderada a grave. Este hallazgo no pudo ser explicado adecuadamente y debería aclararse en futuras investigaciones.

**Palabras clave:** enterocolitis necrotizante; sepsis; alimentación enteral; discapacidad del desarrollo.

**Faster increments in milk volume do not increase the risk of necrotizing enterocolitis in very preterm infants**

## Abstract

**Authors' conclusions:** there was no significant difference in survival without moderate or severe neurodevelopmental disability at 24 months in very preterm or very-low-birth-weight infants with a strategy of advancing milk-feeding volumes in daily increments of 30 ml per kilogram as compared with 18 ml per kilogram.

**Reviewers' commentary:** according to the analyzed study results, faster increments in milk volume (30 ml per kg / day) would not increase the risk of necrotizing enterocolitis, although the study reported a higher risk of moderate to severe motor disability. This finding could not be adequately explained and should be clarified in future research.

**Key words:** necrotizing enterocolitis; sepsis; enteral feeding; developmental disability.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar si, en recién nacidos prematuros, incrementar la leche 30 ml por kg de peso y día (incremento más rápido) en comparación con incrementos de 18 ml por kg (incremento más lento) hasta alcanzar volúmenes de alimentación completos, está asociado a mayor supervivencia sin discapacidad en el neurodesarrollo a los 24 meses.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado (ECA), multicéntrico, y paralelo.

**Emplazamiento:** 55 hospitales en Gran Bretaña; no se precisa el nivel asistencial.

**Población de estudio:** recién nacidos con edad gestacional menor de 32 semanas o menos de 1500 g al nacer. Los criterios de exclusión fueron tener anomalías congénitas graves o escasas expectativas de supervivencia. De 2804 pacientes aleatorizados, completaron el estudio 2470 pacientes (hubo un 12% de pérdidas, justificadas y balanceadas entre ambos grupos).

**Intervención:** 2804 prematuros fueron aleatorizados en dos grupos: 1400 al grupo de incremento rápido (GR), con incrementos de 30 mg/kg/día y 1404 al grupo de incremento lento (GL), con dosis de 18 mg/kg/día. En el resto de los cuidados se mantuvo la práctica clínica habitual de sus unidades neonatales, incluida la capacidad de detener o modificar la tasa de aumento en el volumen de alimentación cuando clínicamente se consideró indicado. No se consideró factible cegar a familiares ni cuidadores, aunque los evaluadores sí desconocieron los grupos. El periodo de seguimiento fue de 24 meses.

**Medición del resultado:** la variable principal fue supervivencia sin discapacidad (moderada o grave) del neurodesarrollo a los 24 meses. Las variables secundarias fueron: muerte antes del alta, sospecha clínica o confirmación microbiológica de sepsis de inicio tardío (ST), enterocolitis necrotizante (ECN) estadio II o III de Bell, tiempo para alcanzar volúmenes completos de leche (150 ml/kg/día durante 3 días consecutivos), crecimiento (cambios en el valor estandarizado de peso y perímetro craneal), duración de la nutrición parenteral (NP), duración del tiempo de hospitalización, diagnóstico de parálisis cerebral (PC), y discapacidad del neurodesarrollo moderada o grave a los 24 meses (en edad corregida). Se realizó análisis por intención de tratar modificado. Para tener en cuenta los datos faltantes, se realizó un análisis de sensibilidad con imputación de datos. Para comparar ambos grupos, se usaron riesgos relativos ajustados (RR) para los resultados dicotómicos y diferencias de medias (DM) para los resultados continuos, con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95) para los resultados primarios y del 99% para el resto. Se realizó cálculo del tamaño muestral para mortalidad, neurodesarrollo, sepsis tardía y ECN moderada o grave (con una potencia del 90% y un nivel de significación del 5%), reclutándose la muestra prevista.

**Resultados principales:** las medias de peso y edad gestacional fueron de 1400 gramos y 29 semanas respectivamente. El 36,4% pesó <1000 g y 41,3% <28 semanas de edad gestacional (EG). No hubo diferencias en cuanto a las pérdidas ocurridas en ambos grupos ni tampoco en las características clínicas y demográficas. Los niños del GR presentaron una supervivencia sin discapacidad a los 24 meses en 802 de los 1224 lactantes (65,5%) asignados, similar al GL con 848 de 1246 bebés (68,1%) (RR: 0,96; [IC 95: 0,92 a 1,01]). Tras ajustar por factores de minimización, el deterioro motor moderado o grave ocurrió en el 7,5% y el 5,0% de los lactantes de los GR y GL respectivamente (RR: 1,48; [IC 99: 1,02 a 2,14]). No existen otras diferencias entre ambos grupos para los otros tres componentes de la definición de discapacidad. No hubo diferencias al realizar el análisis de imputación de datos, ni difirió la incidencia de sepsis tardía: 29,8% en el GR frente a 31,1% en el GL (RR: 0,96; [IC 95: 0,86 a 1,07]), ni la de ECN grave (GR: 5,0% frente a GL: 5,6%) (RR 0,8; [IC 95 0,68 a 1,16]). El GR alcanzó la alimentación con volúmenes de leche completos en una mediana de 7 días, en comparación con 10 días en el GL (DM: -2,7 días; [IC 99: -3,1 a -2,4]); la duración de NP fue de 9 y 11 días respectivamente para GR y GL (DM

-2,2 días; [IC 99: -2,7 a -1,6]). Tampoco hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto al peso, PC y tiempo de hospitalización.

**Conclusiones:** en recién nacidos menores de 1500 gramos o 32 semanas de edad gestacional a los que se administraron incrementos diarios en los volúmenes de leche de 30 ml por kilogramo en comparación con incrementos diarios de 18 ml por kilogramo, la mortalidad y la discapacidad neurológica (grave o moderada) tras 24 meses, así como la incidencia de ECN y ST fueron similares en ambos grupos.

**Conflicto de intereses:** algunos autores declaran ingresos por parte de Danone y otras empresas relacionadas con la alimentación de lactantes.

**Fuente de financiación:** subvenciones del National Institutes of Health Research (NIHR), red de investigación subvencionada por el Programa de Evaluación de Tecnología, del Instituto Nacional de Investigación en Salud.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** ciertos estudios observacionales han mostrado un aumento del riesgo de ECN en los recién nacidos muy prematuros (RNMP) sometidos a incrementos rápidos del volumen de leche durante la alimentación enteral<sup>1-3</sup>. Sin embargo, en un metanálisis reciente que reúne 9 ensayos clínicos en RN prematuros se encontró que los incrementos más lentos del volumen de leche (15 a 24 ml/kg) se asociaban a un mayor riesgo de sepsis neonatal tardía (atribuido al mayor tiempo de exposición a la nutrición parenteral), sin disminuir la incidencia de muerte ni de ECN respecto a incrementos más rápidos (30 a 40 ml/kg). Hasta el momento no existen datos concluyentes sobre la eficacia y seguridad de los incrementos rápidos del volumen de leche comparados con los más lentos en los RNMP, por lo que los datos disponibles son insuficientes para garantizar su aplicabilidad en tan vulnerable población. Este hecho justifica la realización del presente estudio.

**Validez o rigor científico:** se trata de un ensayo clínico multicéntrico, controlado, adecuadamente aleatorizado y ocultada su secuencia, abierto, realizado con una gran muestra, representativa y suficiente como para responder el resultado principal. El carácter abierto puede haber inducido a la detención de la ingesta ante la sospecha de ECN en el grupo de incremento rápido (en el trabajo no se informa de cuántos recién nacidos interrumpieron su alimentación). La población en estudio fue seleccionada, sin considerar elegibles los pacientes de difícil seguimiento, lo que puede haber inducido sesgos de selección, alterando resultados finales de importancia, por ejemplo, óbitos. Las pérdidas fueron escasas, justificadas y se analizaron por intención de tratamiento. Fueron descritos todos los resultados establecidos en el protocolo. Se llevaron a cabo análisis de subgrupos (no ajustado) y de sensibilidad, que estuvieron en concordancia con los resultados, salvo para el subgrupo alimentado con fórmula, donde el GL

mostró mejoría significativa de la supervivencia libre de discapacidad (RR: 0,59; IC 95: 0,38 a 0,91).

**Importancia clínica:** el ensayo clínico analizado es de mayor confiabilidad y envergadura que los estudios observacionales previos<sup>1-3</sup>, mostrando, a diferencia de estos, que no existiría un mayor riesgo de ECN con la modalidad de incrementos rápidos de volumen. No obstante, el presente trabajo sí está en concordancia con los datos presentados en un metanálisis que incluyó 949 RN prematuros, de los cuales 200 fueron RNMP. Aunque en el mencionado metanálisis se describe un mayor riesgo de sepsis tardía en los pacientes sometidos a incrementos lentos, este hecho no se corrobora en el presente ensayo clínico.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** según los resultados del estudio analizado, los incrementos rápidos del volumen de leche (30 ml por kg/día) no modifican el riesgo de mortalidad, sepsis ni de ECN, aunque sí se asocia a un mayor riesgo de discapacidad motora moderada a grave. Este hallazgo no ha podido ser justificado y debería aclararse en futuras investigaciones.

**Conflicto de intereses:** no existen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Henderson G, Craig S, Brocklehurst P, McGuire W. Enteral feeding regimens and necrotising enterocolitis in preterm infants: a multicentre case-control study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2009;94:F120-3.
2. McKeown RE, Marsh TD, Amarnath U, Garrison CZ, Addy CL, Thompson SJ, Austin JL. Role of delayed feeding and of feeding increments in necrotizing enterocolitis. *J Pediatr.* 1992;764-70.
3. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;8:CD001241.