



Nutrición Hospitalaria



Pediatría

Trabajo Original

Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro

Brain natriuretic peptide as a marker of digestive evolution in the premature newborn

Alicia Montaner Ramón^{1,5}, Itziar Serrano Viñuales¹, Lorenzo Jiménez Montañés², Carmen Ruiz de la Cuesta Martín³, María Pilar Samper Villagrasa⁴ y Segundo Rite Gracia¹

Unidades de ¹Neonatología y ²Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁴Departamento de Pediatría. Medicina Física y Rehabilitación. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Zaragoza. ⁵Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

Antecedentes y objetivo: el ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-HS) se asocia a mayor riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN) y peor tolerancia enteral en los recién nacidos prematuros (RNPT). Se ha demostrado asociación entre el propéptido natriurético cerebral (proBNP) y el DAP-HS. Nuestro objetivo fue analizar la relación entre los niveles de proBNP y la tolerancia enteral, el riesgo de ECN y la ganancia ponderal en el RNPT.

Material y métodos: estudio retrospectivo observacional, que incluyó a RNPT menores de 32 semanas de gestación y/o 1.500 g, con estudio ecocardiográfico y determinación de niveles de proBNP a las 48-72 horas de vida.

Resultados: de 117 pacientes incluidos, el 65,8% tuvo un DAPHS y el 9,4% presentó ECN confirmada. El DAP-HS se asoció a mayor duración de la nutrición parenteral ($p < 0,001$), a ECN confirmada ($p = 0,006$) y a peor ganancia ponderal durante el ingreso ($p < 0,001$). Los valores de proBNP se relacionaron con la ECN (no ECN 12.189,5 pg/ml, rango 654-247.986; ECN 41.445 pg/ml, rango 15.275-166.172; $p < 0,001$), sin encontrar asociación con el resto de variables de evolución digestiva. En el análisis multivariante de regresión logística, las variables relacionadas de forma independiente con el desarrollo de ECN fueron la edad gestacional y el proBNP superior a 22.400 pg/ml (OR 13,386; IC 95% 1,541-116,262; $p = 0,019$).

Conclusiones: el proBNP podría ser un marcador precoz de patología digestiva grave en el RNPT. Los niveles elevados podrían relacionarse con mayor riesgo de ECN en los neonatos más inmaduros.

Palabras clave:

Prematuridad.
Enterocolitis necrotizante.
Nutrición parenteral.
Propéptido natriurético cerebral.

Abstract

Background and objective: hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HS-PDA) is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis (NEC) and worse enteral tolerance in preterm newborns (PN). An association has been demonstrated between brain natriuretic peptide (proBNP) and HS-PDA. Our objective was to analyze the relationship between proBNP levels and enteral tolerance, NEC risk and weight gain in PN.

Material and methods: a retrospective study was performed in neonates born before 32 weeks' gestation or with birth weight below 1500 grams, in whom proBNP determination and echocardiography were performed at 48 to 72 h of life.

Results: 117 patients were included. 65.8% had a HS-PDA and 9.4% had an outcome of NEC. HS-PDA was associated with longer duration of parenteral nutrition ($p < 0.001$), a confirmed NEC ($p = 0.006$) and worse weight gain during admission ($p < 0.001$). ProBNP levels were associated to NEC (no NEC 12189.5 pg / mL, range 654-247986; NEC 41445 pg/mL, range 15275-166172, $p < 0.001$). No association was found with the rest of gastrointestinal outcomes. Multivariate logistic regression analysis showed a significant association of NEC with gestational age and proBNP above 22,400 pg/mL (OR 13,386, 95% CI 1,541-116,262, $p = 0.019$).

Conclusions: proBNP could be an early marker of severe digestive pathology in PN. Increased proBNP levels could be associated with a significant increased risk of NEC in very immature newborns.

Key words:

Prematurity.
Necrotizing enterocolitis.
Parenteral nutrition.
Brain natriuretic peptide.

Recibido: 28/06/2018 • Aceptado: 21/11/2018

Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Jiménez Montañés L, Ruiz de la Cuesta Martín C, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro. *Nutr Hosp* 2019;36(2):261-266

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2178>

Correspondencia:

Alicia Montaner Ramón. Servicio de Neonatología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
e-mail: alicia87mr@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

El nacimiento prematuro supone una interrupción brusca del suministro de nutrientes a través de la placenta que garantizaba el crecimiento fetal durante la vida intrauterina.

Existe controversia y una importante variabilidad entre las distintas unidades neonatales en relación a la forma de nutrir al recién nacido prematuro (RNPT) (1,2). Sin embargo, cada vez más estudios están demostrando que la ingesta de nutrientes debe restablecerse lo más precozmente posible tras el nacimiento, sobre todo en los RNPT más inmaduros, principalmente aquellos de 32 o menos semanas de gestación (SEG) y/o peso de recién nacido (PRN) menor o igual a 1.500 gramos, mediante estrategias de nutrición parenteral (NP) precoz y agresiva que pretenden evitar el estado catabólico que acontece en los primeros días de vida (3-5).

La tendencia actual es intentar conseguir un aporte de nutrientes para alcanzar un crecimiento extrauterino similar al que hubiera tenido dentro del útero durante el tercer trimestre de la gestación, ya que se ha visto que una velocidad de crecimiento adecuada en las primeras semanas de la vida implica un mejor neurodesarrollo y crecimiento posterior. Sin embargo, conseguir este ritmo de crecimiento habitualmente es difícil durante las primeras semanas de vida, al verse limitado por la inmadurez del sistema metabólico y digestivo y por las morbilidades asociadas. Así, la mayoría de RNPT, a pesar de nacer con un percentil de peso adecuado a su edad gestacional, son dados de alta hospitalaria con un percentil inferior (5,6).

Cada vez existe menos controversia sobre la seguridad del inicio precoz de la nutrición enteral. Además, se ha demostrado que la ausencia de alimento en el tubo digestivo puede producir atrofia de la mucosa y las vellosidades (7-9). De esta manera, el objetivo nutricional debe ser alcanzar lo más precozmente posible una nutrición enteral completa (140-160 ml/kg/día) durante los primeros días de vida (9,10), manteniendo el soporte parenteral hasta lograr dicho objetivo. Lo que se intenta es encontrar un equilibrio entre minimizar la NP para disminuir los riesgos asociados a su mantenimiento prolongado y a la presencia de catéteres centrales y no realizar aumentos enterales demasiado rápidos que pudieran, hipotéticamente, incrementar el riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) (9,11,12).

En los últimos años, diversos estudios han demostrado que el incremento rápido de volumen de nutrición enteral (20-35 ml/kg/día) comparado con el incremento lento (menos de 20 ml/kg/día) no aumenta el riesgo de ECN (10,13,14).

En la etiopatogenia de la ECN se ha implicado la alimentación con fórmula artificial, cada vez menos frecuente debido a la extensión de los bancos de leche materna, así como otros factores como la isquemia (principalmente asociada a asfixia perinatal, insuficiencia placentaria en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino, pacientes con *shock* hemodinámico o ductus arterioso persistente), el sexo masculino, la ingesta materna de tóxicos como cocaína, la ingesta de soluciones hiperosmolares, etc. (15,16).

En el ductus arterioso persistente (DAP), la isquemia producida por una disminución del flujo diastólico a nivel intestinal y el tra-

tamiento farmacológico (ibuprofeno o indometacina) podrían ser, entre otros, los factores implicados en un aumento del riesgo de ECN y una peor tolerancia a la nutrición enteral (17,18).

En los últimos años, se ha estudiado la utilidad de algunos biomarcadores, entre ellos el propéptido natriurético cerebral (proBNP), en el diagnóstico y la evolución del DAP, y se ha encontrado también una asociación con diferentes morbilidades que clásicamente se han asociado a DAP, como la displasia broncopulmonar (DBP) o la retinopatía de la prematuridad (ROP) (19-23).

En base a estos resultados, el objetivo del presente estudio es analizar la posible asociación de los niveles de proBNP como marcador bioquímico de la repercusión del DAP con la tolerancia enteral del RNPT, el riesgo de ECN y la ganancia ponderal en las primeras semanas de vida.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó RNPT de menos de 1.500 g de peso al nacimiento y/o menos de 32 SEG, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza (España) entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2016. Desde 2013, se determinan de forma sistemática en nuestra unidad los niveles de proBNP de forma paralela al cribado ecocardiográfico del DAP.

El protocolo de actuación para el despistaje del DAP en nuestra unidad incluye la realización de estudio ecocardiográfico en las primeras 48-72 horas de vida en todos los recién nacidos con menos de 28 SEG y/o PRN menor a 1.000 g y en aquellos que, con mayor edad gestacional o peso, presentan sospecha clínica (empeoramiento de la situación hemodinámica o respiratoria con aumento de necesidad de soporte ventilatorio, soplo a la auscultación, acidosis metabólica) o factores de riesgo pre o posnatales de DAP como sobrecarga hídrica, ausencia de maduración con corticoides, hijo de madre diabética o sepsis. Asimismo, incluye la realización de extracción analítica previa al inicio del tratamiento, con determinación de hematemetría, iones, creatinina y proBNP, coincidiendo en el tiempo con el estudio ecocardiográfico. Las muestras se analizan con el kit NT-proBNP (Roche Diagnostic®) y los resultados se expresan en pg/ml. La determinación de proBNP no precisa incrementar la cantidad de muestra sanguínea realizada habitualmente para la determinación bioquímica de rutina.

Fueron excluidos los RNPT a los que no se les realizó la evaluación ecocardiográfica y bioquímica (por fallecimiento previo al despistaje del DAP o por ser mayores de 28 SEG y 1.000 g sin sospecha clínica de DAP), aquellos que presentaban otra patología cardíaca importante que generase sobrecarga circulatoria (salvo el DAP), aquellos con signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar que contraindicaban el tratamiento en el momento de la evaluación ecocardiográfica y los que presentaron sepsis clínica-analítica en el momento del estudio cardiológico y analítico. Se definió sepsis clínica-analítica como el aumento de marcadores de infección acompañado de síntomas (alteraciones en la temperatura, vómitos, irritabilidad, taquipnea o taquicardia y episodios

recurrentes de apnea). El motivo de exclusión se debe a que los niveles de proBNP pueden encontrarse aumentados en situaciones de infección sistémica sin presentar DAP.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Para la obtención de los datos se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes, recogiendo variables antenatales y del periodo neonatal inmediato (tipo de embarazo [único o gemelar], sexo, motivo del parto, administración de corticoides prenatales, edad gestacional, antropometría al nacimiento, test de Apgar, reanimación en la sala de partos, administración de surfactante endotraqueal), variables de evolución neonatal (soporte respiratorio y hemodinámico, desarrollo de DBP, hemorragia intraventricular [HIV], insuficiencia renal, sepsis tardía, ROP y *exitus*), variables de evolución nutricional (días para alcanzar la nutrición enteral total, días de NP, desarrollo de ECN, perforación intestinal, cirugía de ECN, ganancia ponderal), datos de ecografía cerebral y determinaciones analíticas (hemograma, iones, creatinina y niveles seriados de proBNP).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos se incluyeron en una base de datos con el paquete estadístico SPSS Statistics 21.0.

Se realizó un estudio descriptivo para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. El estudio analítico se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Saphiro-Wilk se empleó para análisis de normalidad de las variables cuantitativas. Para la comparación de dichas variables entre los subgrupos se utilizaron el test de la U de Mann-Whitney (dos muestras con datos independientes), el test de Wilcoxon (dos muestras con datos relacionados) y el test de Kruskal-Wallis (varias muestras con datos independientes). Para las variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

Con las variables que resultaron significativas en el análisis univariante se realizó posteriormente un análisis multivariante mediante regresión logística.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 117 pacientes, con una edad gestacional media de 27,79 semanas (rango 24-35,14) y un PRN de 949,71 g (470-1.700). Las causas del parto prematuro y las características descriptivas de la muestra se exponen en las tablas I y II.

El tiempo medio necesario para alcanzar la nutrición enteral total y suspender la NP fue de 18,6 días (rango 8-122). Los pacientes que requirieron ventilación mecánica (VM) precisaron más tiempo para alcanzar la tolerancia enteral completa (VM 23,07 días [8-108]; no VM 8,68 días [8-38]; $p < 0,001$), así como los que recibieron ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) (VAFO 33,48 días [6-108]; no VAFO 14,32 días [8-64];

Tabla I. Motivo del parto prematuro

Motivo del parto	Frecuencia (%)
Dinámica de parto y/o rotura prematura bolsa	46 (39,3%)
Sospecha de corioamnionitis	29 (24,8%)
Crecimiento intrauterino restringido y/o Doppler patológico	17 (14,5%)
Síndrome de HELLP materno	6 (5,1%)
Desprendimiento de placenta	6 (5,1%)
Preeclampsia materna	5 (4,3%)
Prolapso de cordón	5 (4,3%)
Sospecha de pérdida de bienestar fetal	3 (2,6%)

Tabla II. Características descriptivas de la población a estudio. Expresado en n (%)

	Sí	No
Gestación única	68 (58,1%)	49 (41,9%)
Varón	62 (53%)	55 (47%)
Corticoides prenatales (dos o más dosis)	78 (66,7%)	39 (33,3%)
Intubación al nacimiento	73 (62,4%)	44 (37,6%)
Administración de surfactante	92 (78,6%)	25 (21,4%)
Ventilación mecánica	85 (72,6%)	32 (27,4%)
Inotrópicos	59 (50,4%)	58 (49,6%)
Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo	77 (65,8%)	40 (34,2%)
Cirugía cierre ductus arterioso	20 (17,1%)	97 (82,9%)
Sepsis tardía/nosocomial	51 (43,6%)	66 (56,4%)
Displasia broncopulmonar moderada-grave	32 (27,4%)	85 (72,6%)
<i>Exitus</i>	8 (6,8%)	109 (93,2%)

Displasia broncopulmonar moderada-grave: necesidad de soporte respiratorio u oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual.

$p < 0,001$). No se encontró asociación entre el tiempo para alcanzar la nutrición enteral y el resto de variables de evolución neonatal.

En 31 pacientes (26,5%) hubo una sospecha inicial de ECN por episodios de distensión abdominal con afectación de la tolerancia digestiva que motivó dejar a dieta absoluta, iniciar antibioterapia y reiniciar o prolongar la NP. Se confirmó la sospecha de ECN por imagen radiológica, afectación analítica o por requerimiento de cirugía abdominal en once de estos pacientes (9,4%). De los pacientes con ECN, siete (63,6%) precisaron intervención quirúrgica (seis presentaron perforación intestinal y uno, empeoramiento clínico-analítico a pesar de tratamiento antibiótico).

Se analizó si existía asociación entre la ECN y otras variables de evolución neonatal, y se halló de forma estadísticamente significativa con el PRN (no ECN 977,5 gramos, rango 470-1.700; ECN 680 gramos, rango 520-890; $p < 0,001$), con la edad gestacional

(no ECN 28 semanas, rango 24,29-35,14; ECN 26 semanas; rango 24-28; $p < 0,001$), con el soporte inotrópico previo (inotrópicos 16,9%; no inotrópicos 1,7%; $p = 0,003$), con la necesidad de VM (sí 12,9%; no 0%; $p = 0,032$) y con la necesidad de VAFO (sí 21,2%; no 4,8%; $p = 0,004$).

Se estudió si existían diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron un DAP hemodinámicamente significativo (DAP-HS) y los que no, en las variables relativas a la evolución de la tolerancia enteral y enterocolitis necrotizante. Los resultados se muestran en la tabla III.

Asimismo, se analizó la relación entre estas variables y los valores de proBNP a las 48-72 horas de vida y se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la sospecha inicial de ECN (no sospecha: 14.747 pg/ml, rango 654-171.753; sospecha: 56.597,35 pg/ml, rango 3.013-247.986; $p < 0,001$) y en la ECN confirmada (no ECN 12.189,5 pg/ml, rango 654-247.986; ECN 41.445 pg/ml, rango 15.275-166.172; $p < 0,001$) (Fig. 1). No se encontró asociación entre el resto de variables de evolución gastrointestinal y los valores de proBNP.

Mediante curva ROC se calculó el punto óptimo de corte para identificar los pacientes con mayor riesgo de ECN, que fue de 22.384,5 pg/ml (área bajo la curva 0,848; sensibilidad 90,9%; especificidad 68,7%).

Por último, se realizó un análisis multivariante de regresión logística y se encontró que las variables relacionadas de forma independiente con la ECN fueron la edad gestacional (OR 2,151; IC 95% 1,183-3,910; $p = 0,012$) y los niveles de proBNP superiores a 22.400 pg/ml (OR 13,386; IC 95% 1,541-116,262; $p = 0,019$).

DISCUSIÓN

A pesar de la realización de protocolos de NP y enteral en las unidades de neonatología, sigue existiendo una gran variabilidad en la evolución de la tolerancia enteral, la duración de la NP y las curvas de peso entre diferentes centros que, *a priori*, no difieren mucho en sus incidencias de complicaciones y morbilidades relacionadas con la prematuridad.

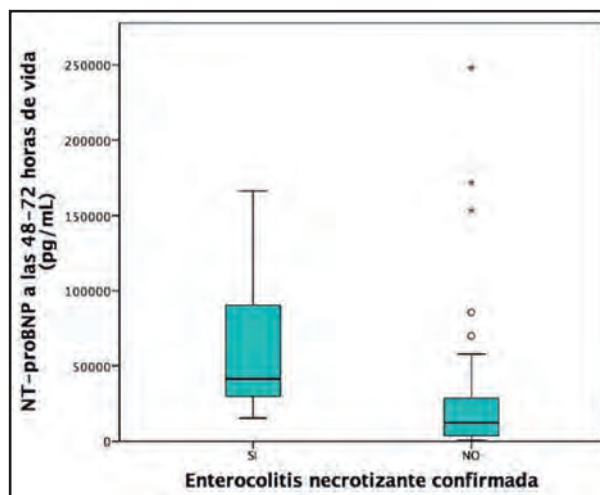


Figura 1. Valores de NT-proBNP en función del desarrollo de enterocolitis necrotizante.

La fisiopatología de la intolerancia digestiva y de la ECN en el RNPT no está del todo clara, pero se piensa que pueden estar influenciadas por diferentes factores, entre otros la inmadurez de la mucosa intestinal, cierto grado de isquemia o hipoxia tisular, la introducción de la alimentación enteral, especialmente fórmulas artificiales, y un sistema inmune inmaduro que hace al RNPT especialmente vulnerable a la presencia de agentes infecciosos.

Diversos estudios han relacionado la persistencia del ductus arterioso con una disminución de la saturación regional de oxígeno a nivel mesentérico, que podría favorecer una isquemia relativa a nivel intestinal (24,25). A su vez, la alteración en el flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior se ha relacionado con una peor tolerancia digestiva en los RNPT y un mayor riesgo de ECN (26-28), lo que podría explicar a nivel fisiopatológico la relación entre estas alteraciones digestivas y el DAP.

Sin embargo, aunque la intolerancia digestiva y el riesgo de ECN se han relacionado con el DAP-HS, la administración de ibuprofeno o indometacina para su cierre también pueden disminuir el flujo mesentérico, lo que a veces dificulta averiguar si su

Tabla III. Evolución digestiva del grupo con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-HS) frente al grupo sin DAP-HS. Variables cualitativas expresadas en n (%) y cuantitativas en mediana (rango)

	DAP-HS (n = 77)	No DAP-HS (n = 40)	P
Días para alcanzar la nutrición enteral completa y suspender la parenteral	32 (9-122)	15 (8-53)	< 0,001
Sospecha clínica de enterocolitis necrotizante que motivó dejar a dieta y antibioterapia	30 (38,9%)	1 (2,5%)	< 0,001
Enterocolitis necrotizante confirmada (radiología y/o cirugía)	11 (14,3%)	0 (0%)	0,006
Cirugía por perforación intestinal/enterocolitis necrotizante	11 (14,3%)	2 (5%)	0,214
Ganancia ponderal primeros 15 días de vida (gramos/día)	10,73 (-5,8-31,67)	8 (-8,67-18)	< 0,001
Ganancia ponderal días 16 a 30 (gramos/día)	13,2 (-16,40-36,86)	20 (1,20-38,20)	0,002
Ganancia ponderal días 31 a 45 (gramos/día)	17,73 (-6,27-41,27)	29,07 (6,73-41,67)	< 0,001

verdadero origen está más relacionado con el grado de afectación hemodinámica o con el tratamiento empleado (17,18,29).

Previamente, en un primer estudio analizamos si los niveles de proBNP determinado en las primeras 48-72 horas de vida podía ser un marcador útil para valorar la significación hemodinámica del DAP, encontrando que los niveles elevados se asociaban con el grado de repercusión ecográfica. Este hecho fue constatado por otros grupos (19,20,30). En segundo lugar, valoramos si este marcador podía ser un predictor de peor evolución respiratoria a largo plazo y, al igual que en el grupo de Sellmer y cols., se encontró una asociación entre los niveles de proBNP en los primeros días de vida y la disminución de la supervivencia libre de displasia broncopulmonar (21,22).

Dada la relevancia que en los últimos años está adquiriendo la nutrición del RNPT extremo, en este trabajo nos hemos planteado si este biomarcador, ampliamente utilizado en especialidades de adultos pero cuyo uso todavía no se ha generalizado en pediatría y que se ha asociado con otras morbilidades propias de la prematuridad (20-23), podría tener también un papel como biomarcador ligado a la evolución digestiva.

En el presente estudio, hemos evidenciado que el DAP-HS se asocia a un tiempo más prolongado para alcanzar la nutrición enteral completa y, por tanto, a mayor duración de la NP, al desarrollo de ECN y a una ganancia ponderal menor respecto a los pacientes sin DAP o con un DAP no ecográficamente significativo.

Los niveles de proBNP no se han relacionado con la duración de la NP y la ganancia ponderal, lo que sugiere que la intolerancia digestiva y el aumento más paulatino de la alimentación probablemente están más relacionados con la inestabilidad respiratoria, la necesidad de ventilación mecánica y el temor a aumentos rápidos ante la persistencia y el tratamiento del DAP, y no tanto con la propia afectación hemodinámica producida por este.

Sin embargo, sí hemos observado una relación entre niveles de proBNP más elevados y el riesgo de desarrollar ECN. De hecho, el análisis multivariante demostró que, en nuestra población, la menor edad gestacional y unos niveles de proBNP superiores a 22.400 pg/ml en las primeras 72 horas se asociaba al desarrollo de ECN, con un riesgo relativo de 13,38 e independientemente del resto de variables, incluido el DAP-HS.

Este hecho podría confirmar que el grado de afectación hemodinámica producida por el DAP puede tener más importancia en la fisiopatología y el desarrollo de la ECN que no la sola persistencia del ductus arterioso.

Los niveles de proBNP, al igual que se ha relacionado con otras morbilidades propias de la prematuridad, como la displasia broncopulmonar o la retinopatía de la prematuridad (21-23), también podrían ser un buen marcador del riesgo de patología digestiva grave en el RNPT.

Sin embargo, debemos ser cautelosos con los resultados y tener en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo y en el que no se ha analizado la relación entre la patología digestiva y el tipo de tratamiento empleado para lograr el cierre del ductus.

El hecho de que la determinación de los niveles de proBNP se realice a las 48-72 horas de vida hace pensar que el daño producido a nivel intestinal por esta afectación hemodinámica es

muy precoz, pero tampoco se ha estudiado si la consecución o el fracaso en el cierre del ductus tras su tratamiento se relacionan con mayor o menor riesgo de ECN.

Sería razonable la realización de estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral, en los que se analicen todos estos aspectos que no han sido estudiados en el presente estudio, para poder extraer conclusiones más sólidas respecto a la posible utilidad de este marcador en la valoración del riesgo de patología digestiva en los recién nacidos más inmaduros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H, Blennow M. Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147(1):43-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.03.003
2. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD000504. DOI: 10.1002/14651858.CD000504.pub4
3. Sluncheva B. Strategies for nutrition of the preterm infant with low and very low birth weight. *Akush Ginekol (Sofia)* 2010;49(2):33-9.
4. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008;94(4):245-54. DOI: 10.1159/000151643
5. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;124(2):649-57. DOI: 10.1542/peds.2008-3258
6. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104(2):280-9.
7. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):629S-34S. DOI:10.1093/ajcn/85.2.629S
8. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:201-14. DOI: 10.1159/000358468
9. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients* 2015;7(1):423-42. DOI: 10.3390/nu7010423
10. Krishnamurthy S, Gupta P, Debnath S, Gomber S. Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000-1499 g: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2010;99(1):42-6. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01519.x
11. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(4):289-92. DOI: 10.1136/adc.2002.021923
12. Härtel C, Haase B, Browning-Carmo K, Gebauer C, Kattner E, Kribs A, et al. Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48(4):464-70. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31818c5f3
13. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10. DOI:10.1002/14651858.CD001241.pub6
14. Morgan J, Young L, McGuire W. Rapid feed advancement appears protective in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2009;(170):342. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.12.055
15. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156(4):562-7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040
16. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116(2):400-6. DOI: 10.1542/peds.2004-1974
17. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996;224(3):350-5;discussion 355-7.

18. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(2):184-8.
19. Harris SL, More K, Dixon B, Troughton R, Pemberton C, Horwood J, et al. Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2018;177(4):521-32. DOI: 10.1007/s00431-018-3089-y
20. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics* 2015;135(2):e510-25. DOI: 10.1542/peds.2014-1995
21. Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Bech BH, et al. N-terminal pro-B type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia or death in very preterm neonates: a cohort study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140079. DOI: 10.1371/journal.pone.0140079
22. Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, De la cuesta C, Jiménez L, et al. Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn. *Klin Pädiatrie* 2017;229(04):223-8. DOI: 10.1055/s-0043-111597
23. Bührer C, Erdeve Ö, Van Kaam A, Berger A, Lechner E, Bar-Oz B, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide urinary concentrations and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2017;82(6):958-63. DOI: 10.1038/pr.2017.179
24. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2011;31(7):460-4. DOI: 10.1038/jp.2010.200
25. Meier SD, Eble BK, Stapleton GE, Morales DL, Chang AC, Andropoulos DB. Mesenteric oxyhemoglobin desaturation improves with patent ductus arteriosus ligation. *J Perinatol* 2006;26(9):562-4. DOI: 10.1038/sj.jp.7211559
26. Patole SK, Kumaran V, Travadi JN, Brooks JM, Doherty DA. Does patent ductus arteriosus affect feed tolerance in preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(1):F53-5. DOI: 10.1136/adc.2006.093708
27. Stapleton GE, Eble BK, Dickerson HA, Andropoulos DB, Chang AC. Mesenteric oxygen desaturation in an infant with congenital heart disease and necrotizing enterocolitis. *Texas Hear Inst J* 2007;34(4):442-4.
28. Havranek T, Rahimi M, Hall H, Armbrrecht E. Feeding preterm neonates with patent ductus arteriosus (PDA): intestinal blood flow characteristics and clinical outcomes. *J Matern Neonatal Med* 2015;28(5):526-30. DOI: 10.3109/14767058.2014.923395
29. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellström-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2003;92(9):1074-8.
30. Montaner Ramón A, Galve Pradel A, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrana MP, Rite Gracia S. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. *An Pediatr* 2017;86(6):321-8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.01.007