



Maestría en

**NUTRICIÓN Y DIETÉTICA CON MENCIÓN EN
ENFERMEDADES METABÓLICAS, OBESIDAD Y DIABETES**

**Tesis previa a la obtención de título de
Magíster en Nutrición y Dietética con mención en
enfermedades metabólicas, obesidad y diabetes**

AUTOR: Ricardo Alberto Morocho Figueroa

TUTOR: Mgtr. Ricardo Checa C.

**Fortificación de la leche humana con proteína animal
versus fórmulas de proteína vegetal en el estado
nutricional y crecimiento de lactantes prematuros.**

CERTIFICACIÓN DE AUTORÍA

Yo, Ricardo Alberto Morocho Figueroa, declaro bajo juramento que el trabajo aquí descrito es de mi autoría, que no ha sido presentado anteriormente para ningún grado o calificación profesional y que se ha consultado la bibliografía detallada.

Cedo mis derechos de propiedad intelectual a la Universidad Internacional del Ecuador, para que sea publicado y divulgado en internet, según lo establecido en la Ley de Propiedad Intelectual, Reglamento y Leyes.

Firma

Ricardo Alberto Morocho Figueroa

0704619436

APROBACIÓN DEL TUTOR

Yo, **Ricardo Checa Cabrera. Mgtr**, certifico que conozco al autor del presente trabajo siendo la responsable exclusiva de su originalidad y autenticidad, como de su contenido.

firma

Mgt, Ricardo Checa Cabrera

DIRECTOR DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

DEDICATORIA

Dedico esta tesis, en primer lugar, a mi madre, por ser mi apoyo constante, mi guía y mi ejemplo de fortaleza. Gracias por su amor incondicional, por sus consejos, por acompañarme en cada etapa de mi vida y por enseñarme que la perseverancia y la disciplina son esenciales para alcanzar los objetivos.

A mi padre, que, aunque físicamente ya no se encuentra conmigo, permanece vivo en mi memoria, en mis valores y en cada logro alcanzado. Su recuerdo ha sido una fuente de inspiración y motivación durante este proceso académico. Esta meta también es para usted, con profundo amor, gratitud y respeto.

A mis hermanos, por su compañía, comprensión y apoyo en los momentos de esfuerzo y sacrificio. Gracias por estar presentes, por alentarme a continuar y por formar parte importante de este camino personal y profesional.

A mi tutor de tesis, por su orientación, paciencia y compromiso durante el desarrollo de esta investigación. Su guía académica fue fundamental para fortalecer este trabajo y culminar satisfactoriamente esta etapa de formación.

A mis profesores de la Maestría de la Universidad Internacional del Ecuador, por compartir sus conocimientos, experiencias y enseñanzas, que contribuyeron de manera significativa a mi crecimiento académico, profesional y humano.

A todos ustedes, dedico este logro con gratitud, respeto y profundo aprecio.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi más sincero agradecimiento a Dios, por darme la fortaleza, la sabiduría y la perseverancia necesarias para culminar esta etapa académica y profesional. Su guía ha sido fundamental en cada momento de este proceso.

A mi madre, por su amor incondicional, apoyo constante y palabras de aliento en los momentos de mayor dificultad. Gracias por ser un pilar fundamental en mi vida y por motivarme siempre a seguir adelante.

A mi padre, que, aunque ya no está físicamente conmigo, sigue presente en mi corazón y en cada logro alcanzado. Su recuerdo, sus enseñanzas y su ejemplo han sido una fuente permanente de inspiración para continuar creciendo personal y profesionalmente.

A mis hermanos, por su comprensión, compañía y apoyo durante este camino. Gracias por estar presentes, por creer en mí y por acompañarme en cada etapa importante de mi vida.

A mi tutor de tesis, por su orientación académica, paciencia, compromiso y valiosos aportes durante el desarrollo de esta investigación. Su acompañamiento fue esencial para fortalecer este trabajo y alcanzar los objetivos propuestos.

A los docentes de la Maestría de la Universidad Internacional del Ecuador, por compartir sus conocimientos, experiencias y enseñanzas, las cuales contribuyeron significativamente a mi formación académica y profesional. Cada clase, orientación y reflexión aportó al desarrollo de nuevas competencias y a una visión más crítica e integral de mi área de estudio.

Finalmente, agradezco a todas las personas que, de una u otra manera, formaron parte de este proceso, brindándome apoyo, motivación y confianza. A todos ustedes, mi gratitud sincera por haber contribuido a la culminación de esta importante etapa.

ÍNDICE GENERAL

LISTADO DE ABREVIATURAS	9
RESUMEN	10
ABSTRACT	11
INTRODUCCIÓN	12
JUSTIFICACIÓN	16
MARCO TEÓRICO	18
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	67
FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	69
SISTEMATIZACIÓN DEL PROBLEMA	69
OBJETIVO GENERAL	70
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	70
ALCANCE DE LA INVESTIGACIÓN	70
OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES	71
HIPÓTESIS GENERAL	74
HIPÓTESIS ESPECÍFICAS	74
METODOLOGÍA	75
RESULTADOS	87
DISCUSIÓN	100
CONCLUSIONES	106
RECOMENDACIONES	110
REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	111
ANEXOS	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Estrategia PICOS	75
Tabla 2. Identificación de estudios mediante base de datos	80
Tabla 3. Identificación por otros métodos (snowballing)	80
Tabla 4. Análisis de los estudios incluidos	81
Tabla 5. <i>Matriz de los principales estudios</i>	88

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Diagrama de flujo PRISMA	79
Gráfico 2. Evaluación de riesgo de sesgo AMSTAR-2	83
Gráfico 3. Evaluación de sesgo RoB 2.0	84
Gráfico 4. ROBINS-I Evaluación de sesgo	85

LISTADO DE ABREVIATURAS

ARA: Ácido araquidónico

DBP: Displasia broncopulmonar

DHA: Ácido docosahexaenoico

DOHaD: Developmental Origins of Health and Disease (Orígenes del desarrollo de la salud y la enfermedad)

ELBW: Extremely Low Birth Weight (Extremadamente bajo peso al nacer)

EUGR: Extrauterine Growth Restriction (Restricción del crecimiento extrauterino)

ESPGHAN: European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

FDA: Food and Drug Administration

HM: Human Milk (Leche humana)

HMF: Human Milk Fortifier (Fortificador de leche humana)

HMOs: Human Milk Oligosaccharides (Oligosacáridos de la leche humana)

IgA: Inmunoglobulina A

LBW: Low Birth Weight (Bajo peso al nacer)

NEC: Necrotizing Enterocolitis (Enterocolitis necrosante)

OMS: Organización Mundial de la Salud

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VLBW: Very Low Birth Weight (Muy bajo peso al nacer)

WHO: World Health Organization

RESÚMEN

Introducción: La prematuridad constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial debido a su elevada incidencia y a la importante carga de morbilidad neonatal asociada. Los lactantes prematuros presentan mayores requerimientos nutricionales, especialmente de proteínas y energía, indispensables para alcanzar un crecimiento y desarrollo similares a los del tercer trimestre intrauterino. Aunque la leche humana representa el estándar de oro en la alimentación neonatal por sus propiedades inmunológicas y bioactivas, su composición nutricional resulta insuficiente para cubrir las necesidades del prematuro, lo que ha llevado al desarrollo de estrategias de fortificación con proteínas de origen animal y al estudio de fórmulas basadas en proteínas vegetales. **Objetivo:** Comparar los efectos de la fortificación de la leche humana con proteína de origen animal frente a fórmulas basadas en proteína vegetal sobre el estado nutricional y crecimiento de lactantes prematuros. **Metodología:** Se realizó una investigación documental con diseño de revisión sistemática de la literatura. La búsqueda bibliográfica se efectuó en PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, Cochrane, Google Scholar, UpToDate y ResearchGate. Se incluyeron revisiones sistemáticas, metaanálisis, ensayos clínicos y estudios observacionales publicados entre 2020 y 2026, en inglés y español, con acceso a texto completo. La calidad metodológica se evaluó mediante las guías PRISMA, CONSORT y STROBE. **Resultados:** La evidencia científica demuestra que la fortificación de la leche humana con proteínas de origen animal mejora significativamente la ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico, además de favorecer un balance proteico positivo y una mejor composición corporal. Por el contrario, las fórmulas basadas en proteínas vegetales presentan evidencia limitada en población prematura, principalmente debido a diferencias en biodisponibilidad, perfil de aminoácidos y escasez de estudios clínicos comparativos. **Conclusiones:** La leche humana fortificada con proteína de origen animal constituye actualmente la estrategia nutricional con mayor respaldo científico para promover el crecimiento y el adecuado estado nutricional del lactante prematuro. Las fórmulas basadas en proteínas vegetales podrían considerarse únicamente en situaciones clínicas específicas, debido a la insuficiente evidencia disponible sobre su eficacia y seguridad en esta población. **Palabras clave:** Prematuridad, leche humana, fortificación de leche humana, proteína animal, proteína vegetal, crecimiento neonatal, estado nutricional, lactante prematuro.

ABSTRACT

Introduction: Prematurity is one of the major global public health challenges due to its high incidence and the significant burden of neonatal morbidity and mortality. Preterm infants have increased nutritional requirements, particularly for protein and energy, which are essential to achieve growth rates comparable to those of the third trimester of intrauterine life. Although human milk is considered the gold standard for neonatal nutrition because of its immunological and bioactive properties, its nutritional composition is insufficient to meet the specific requirements of preterm infants. Therefore, nutritional fortification using animal proteins and alternative plant-based formulas have been increasingly investigated.

Objective: To compare the effects of human milk fortification with animal protein versus plant protein-based formulas on the nutritional status and growth of preterm infants.

Methods: A documentary research study with a systematic literature review design was conducted. The literature search was performed in PubMed, Scopus, Web of Science, SciELO, Cochrane, Google Scholar, UpToDate, and ResearchGate. Systematic reviews, meta-analyses, clinical trials, and observational studies published between 2020 and 2026 in English and Spanish with free full-text access were included. Methodological quality was assessed using PRISMA, CONSORT, and STROBE guidelines.

Results: Current evidence indicates that human milk fortified with animal protein significantly improves weight gain, body length, head circumference, protein balance, and body composition in preterm infants. In contrast, plant protein-based formulas show limited evidence in this population due to differences in amino acid profile, digestibility, bioavailability, and the scarcity of comparative clinical studies.

Conclusions: Human milk fortified with animal-derived protein remains the nutritional strategy with the strongest scientific evidence to optimize growth and nutritional status in preterm infants. Plant-based protein formulas may be considered only in selected clinical situations, given the limited evidence regarding their efficacy and safety.

Keywords: Prematurity; Human milk; Human milk fortification; Animal protein; Plant protein; Neonatal growth; Nutritional status; Preterm infant.

INTRODUCCIÓN

La nutrición adecuada de los recién nacidos se remonta desde tiempos antiguos, a partir del siglo XX donde se reconoció la importancia de realizar un soporte nutricional adecuado para los recién nacidos prematuros. Con las investigaciones y la expansión científica en neonatología, se logró evidenciar que la prematuridad produce riesgos nutricionales significativos y están asociados a un crecimiento extrauterino deficiente, morbilidad elevada, especialmente con lactantes de muy bajo peso a nacer y extremadamente bajo peso al nacer. (Mandhari et al., 2023; Tonkin et al., 2014).

Durante varias décadas, se consideró a la leche materna como el estándar de oro para la alimentación neonatal optima por su composición inmunológica y funcional, pero para los prematuros se demostró que la leche materna era insuficiente para cubrir los requerimientos de crecimiento y desarrollo.

Los primeros intentos de suplementación se concentraron en formulas comerciales para prematuros y una fortificación parcial de la leche humana donde se utilizaron derivados de la leche de vaca para aumentar el aporte proteico y de minerales esenciales (Di Natale et al., 2011). Con la incorporación de estos fortificantes, se consiguió mejorar la ganancia ponderal, crecimiento lineal y el perímetro cefálico de los recién nacidos, aunque hubo discusiones sobre la tolerancia gastrointestinal y posibles complicaciones (Premkumar et al., 2019). Los estudios de Brown et al. (2016) evidenciaron que la fortificación multicomponente de la leche materna ayuda a un mejor crecimiento y desarrollo a corto plazo ajustando la dosis proteica de manera individualizada a cada neonato (Brown et al., 2016).

El concepto de fortificación personalizada o dirigida en las últimas décadas ha ido evolucionando donde se considera la variabilidad intrínseca de la composición de la leche humana, estado nutricional, velocidad de crecimiento (Fusch et al., 2021; J. Yang et al., 2024). Este enfoque ha evidenciado mejorar la ingesta proteica efectiva y la ganancia de peso comparada con la fortificación estándar, aunque requiere monitoreo y análisis de composición de la leche. De igual manera, se han estudiado otras alternativas basadas en proteína de origen vegetal, por ejemplo, el aislado de soya ya que es accesible y menor costo, aunque varios estudios sugieren que la biodisponibilidad y digestión de las proteínas pueden ser menores, además, su efecto en el crecimiento es controversial (Westmark, 2017).

Los avances en tecnologías han logrado la introducción de fortificantes líquidos ultra concentrados y fortificantes derivados de la leche humana, los cuales permiten un aporte proteico optimo sin aumentar el volumen de la alimentación y minimizan riesgos asociados a derivados bovinos (Moya et al., 2012; Picaud et al., 2025). Estos nuevos fortificantes reflejan una vía hacia la personalización de la nutrición neonatal donde la fortificación no sea solo suplementación, sino una herramienta importante para reproducir condiciones nutricionales intrauterinas que necesitaría un neonato prematuro y reducir la restricción de crecimiento extrauterino.

La prematuridad es uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial con aproximadamente 13.4 millones de nacimientos prematuros cada año, lo que representa cerca del 10% del total de nacimientos (Contreras Chova et al., 2024). Este grupo representa un grupo vulnerable debido a la inmadurez de su organismo, lo que aumenta el riesgo de morbilidad neonatal, alteraciones en el crecimiento y secuelas a largo plazo. Por tal motivo, la nutrición en esta etapa de la vida adquiere un papel fundamental en la atención del recién nacido prematuro influyendo directamente en el crecimiento, desarrollo neurológico y función metabólica.

La leche humana es el “Gold estándar” como alimento para lactantes prematuros, ya que posee activos inmunológicos, vitaminas y minerales bioactivas lo que contribuye a disminuir la incidencia de complicaciones como la enterocolitis necrotizante, infecciones, enfermedades crónicas (J. Yang et al., 2024). Sin embargo, varios estudios han evidenciado que la leche materna, por si sola, no logra cubrir los requerimientos nutricionales de los recién nacidos prematuro correspondiente al aporte de energía y proteínas (Arslanoglu et al., 2019). Esta limitación ha llevado a que se desarrollen varias estrategias de fortificación de la leche humana optimizando su aporte nutricional mediante la adición de macronutriente y micronutrientes.

En la última década, la fortificación de la leche humana se ha vuelto una práctica cotidiana en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Varios estudios han demostrado que la fortificación multinutriente mejoro los parámetros de crecimiento a corto plazo (peso, longitud, perímetro cefálico), sin aumentar la incidencia de complicaciones gastrointestinales (World Health Organization, 2023). De igual manera, estudios recientes han destacado que

una ingesta proteica adecuada en rangos de 4 – 5 g/kg/día está asociada con mejores resultados en el crecimiento y desarrollo neurológicos del recién nacido prematuro (Contreras Chova et al., 2024).

Los fortificantes utilizados en la práctica clínica han sido elaborados a partir de proteínas de origen animal, principalmente las derivadas de la leche de la vaca. Esta proteína posee un alto valor biológico, adecuada tolerancia digestiva y un perfil de aminoácidos que favorece la síntesis de proteínas y el crecimiento celular. Sin embargo, el uso de este tipo de proteínas no está exenta de controversias debido a que algunos estudios han señalado posibles efectos adversos como intolerancia digestiva o sensibilización inmunológica (Picaud et al., 2025).

En simultaneo, han surgido alternativas nutricionales basadas en proteínas de origen vegetal, especialmente formulas derivadas de la soya, que se han propuesto como opciones potenciales en casos específicos (alergia a la proteína de la leche de vaca o limitaciones al acceso a los fortificantes convencionales). Sin embargo, los estudios evidencian que la eficacia es limitada en recién nacidos prematuros. Las proteínas de origen vegetal poseen diferencias en su biodisponibilidad y perfil de aminoácidos, influyendo en la capacidad para mantener un crecimiento adecuado.

En este sentido, varios estudios han intentado comparar las diferentes estrategias de fortificación y alimentación en recién nacidos prematuros. Un metaanálisis publicado en 2025 evaluó la fortificación de la leche humana frente al uso de fórmulas para prematuros, evidenciando que no existieron diferencias significativas en los parámetros de crecimiento para ambas estrategias, considerando que la evidencia del estudio fue considerada baja y con alto riesgo de sesgo (Aryadevi et al., 2026). Estos hallazgos evidencian que existe inconsistencias en la literatura y la necesidad de estudios más robustos que permitan obtener conclusiones definitivas.

Adicionalmente, la literatura actual nos muestra una heterogeneidad en los diseños metodológicos, poblaciones estudiadas, tipos de fortificantes utilizados e indicadores de resultados, lo que genera dificultad para la comparación entre estudios y poder generar recomendaciones clínicas acertadas (Contreras Chova et al., 2024). La variabilidad metodológica existente representa una limitación importante para la interpretación de la evidencia con la necesidad de integrar y analizar más profundamente los hallazgos existentes.

Por consiguiente, la presente revisión bibliográfica con características de sistemática, orientada a recopilar, analizar y sintetizar la evidencia científica reciente sobre la fortificación de la leche humana con proteína de origen animal en comparación con fórmulas basadas en proteína vegetal.

La relevancia de este estudio se basa en que existe una brecha de conocimiento existente en la literatura científica con respecto a la comparación directa entre la fortificación con proteína de origen animal y vegetal en la nutrición del recién nacido prematuro. Si bien existe abundante evidencia sobre la fortificación de la leche humana, son limitados los estudios que analizan y comparan estas dos estrategias nutricionales en relación con el crecimiento, el estado nutricional, la tolerancia alimentaria y las complicaciones asociadas.

En consecuencia, esta investigación aportará una síntesis crítica y actualizada de la evidencia, que podrá contribuir a la toma de decisiones clínicas en neonatologías, optimizar los protocolos de alimentación en prematuros y orientar futuras líneas de investigación en nutrición neonatal. De esta manera, se espera que los resultados generados tengan un impacto significativo en la mejora de la calidad de atención y en los resultados de salud de esta población vulnerable.

JUSTIFICACIÓN

La prematuridad es un problema de salud prioritario a nivel mundial, caracterizado por una elevada incidencia y su relación con desenlaces adversos en la morbilidad y mortalidad neonatal. Según la Organización Mundial de la Salud, aproximadamente 13.4 millones de nacimientos que ocurren anualmente son prematuros, lo que significa un desafío consistente para los sistemas de salud de los países, particularmente en contexto donde existen recursos limitados (World Health Organization, 2023). En este contexto, la nutrición del recién nacido prematuro surge como un punto crítico del pronóstico clínico, evidencia con el adecuado aporte de nutrientes en las primeras etapas de la vida influye directamente en el crecimiento, maduración del organismo y el correcto desarrollo neurológico del lactante prematuro (Embleton et al., 2023a).

Desde la perspectiva social, esta investigación adquiere su relevancia ya que se centra en un rango poblacional altamente vulnerable (lactantes prematuros), quienes poseen un mayor riesgo de restricción del crecimiento extrauterino, alteración del neurodesarrollo y enfermedades crónicas en edad adulta. La optimización de las estrategias nutricionales de alimentación repercute en la mejoría de los indicadores de salud de cada individuo y, además, contribuye a disminuir la desigualdad en salud y la carga de enfermedad en una sociedad. Por lo tanto, una intervención nutricional correcta en los recién nacidos prematuros puede conceder beneficios a largo plazo con respecto a la calidad de vida, desarrollo funcional y productividad social (J. Yang et al., 2024).

Según la perspectiva profesional, los resultados de este estudio pueden tener implicaciones clínicas directas en la práctica clínica de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, donde el cuidado y la toma de decisiones de los profesionales de salud con respecto a su nutrición es fundamental para una correcta evolución clínica. La búsqueda e identificación de la mejor estrategia nutricional para los pacientes en UCIN permitirá optimizar protocolos de alimentación, mejorar indicadores clínicos de crecimiento y el estado nutricional en general. De igual manera, los hallazgos podrían ser utilizados como base científica para la elaboración de guías clínicas y programas de intervención nutricional basados en evidencia científica, fortaleciendo la práctica profesional de médicos neonatólogos, pediatras y nutricionistas (Embleton et al., 2023b; Picaud et al., 2025).

Por otra parte, en términos económicos, una correcta nutrición del lactante prematuro puede contribuir a la reducción de los costos en salud asociados a hospitalización prolongada, tratamiento complicaciones, manejo de enfermedades crónicas. Las complicaciones como enterocolitis necrosante, las infecciones y la desnutrición infantil representan anualmente gastos significativos para los sistemas de salud de los países. La incorporación de estrategias nutricionales eficaces, como la fortificación de la leche materna puede reducir la incidencia de las complicaciones y con ello disminuir el impacto económico en los servicios de salud (World Health Organization, 2023; J. Yang et al., 2024).

La viabilidad de esta investigación se encuentra respaldada por la disponibilidad de literatura científica actualizada en base de datos de alto impacto como PubMed, ReseachGate, Scopus, Elsevier, Scielo lo que nos permite tener acceso a evidencia científica de rigor académico con evidencia de calidad. El enfoque metodológico de revisión bibliográfica sistemática facilita de recopilación, análisis y síntesis de información sin necesitar altos recursos económicos ni intervención directa a la población de estudio. Los artículos científicos serán de acceso gratuito dentro de los últimos 5 años, siendo la creciente investigación en el área desnutrición neonatal la que garantice la disponibilidad de estudios relevantes para el desarrollo de la investigación.

MARCO TEORICO

1. Prematuridad como problema de salud neonatal

1.1 Conceptualización de la prematuridad

El termino prematuridad se conceptualiza como el nacimiento que se produce antes de las 37 semanas de gestación, correspondiente a menos de 259 días desde el inicio del último periodo menstrual según lo establece la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization, 2023).

Este concepto es ampliamente aceptado por la comunidad científica, quienes señalan que el parto pretérmino está asociado con un riesgo elevado de morbilidad y mortalidad neonatal a menor edad gestacional (*Preterm Birth: Definitions of Prematurity, Epidemiology, and Risk Factors for Infant Mortality - UpToDate*, n.d.).

Desde una perspectiva clínica, la prematuridad se divide en función de la edad gestacional en cuatro categorías principales: Prematuridad extrema (menos de 28 semanas), Muy prematuro (28 a 32 semanas de gestación), Prematuro moderado (32 a 34 semanas) y prematuro tardío (34 a 37 semanas). Esta clasificación permite tamizar el riesgo clínico y decidir el manejo neonatal posterior, debido a que existe una relación directamente proporcional entre la menor edad gestacional y la mayor inmadurez fisiológica lo que incrementa la probabilidad de complicaciones respiratorias, metabólicas, neurológicas (Quinn et al., 2016).

De igual manera, el peso al nacer es un criterio base fundamental en la evaluación del recién nacido prematuro donde se reconocen tres categorías principales: Bajo peso al nacer (LBW menos de 2500g), Muy bajo peso al nacer (VLBW menos de 1500g) y extremadamente peso al nacer (ELBW menos de 1000g). Estas clasificaciones permiten estimar el pronóstico clínico y nutricional debido a que los recién nacidos con menos peso al nacer presentar un riesgo aumentado de complicaciones incluyendo restricción del crecimiento intrauterino y alteraciones metabólicas (Fusch et al., 2021; Res et al., 2024).

Existe una relación estrecha entre la edad gestacional y madurez orgánica para la comprensión de la prematuridad. Se menciona que, a menor edad gestacional, mayor es la inmadurez de los órganos y sistema del recién nacido, particularmente el sistema respiratorio,

gastrointestinal y neurológico. La inmadurez produce una menor capacidad del recién nacido a adaptarse al medio extrauterino y aumenta la dependencia de intervenciones especializadas médicas y nutricionales (Embleton et al., 2023a). La prematuridad en este sentido representa un nacimiento anticipado y un estado complejo que requiere un abordaje integral para lograr garantizar la supervivencia y adecuado desarrollo neonatal.

La evidencia actual enuncia que la prematuridad es la principal causa de mortalidad neonatal a nivel global, el cual aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional (a menor edad mayor riesgo). Evidencia científica reciente señala que los recién nacidos extremadamente prematuros presentan un riesgo de morbilidad significativamente mayor en comparación de aquellos recién nacidos a término, lo que enfatiza la importancia de la correcta clasificación y manejo clínico terapéutico temprano (de Paula et al., 2025).

En síntesis, el concepto de prematuridad incluye criterios de edad gestacional, peso al nacer y grado de madurez orgánica, lo que permite comprender la importancia de esta condición y el impacto radical en la salud neonatal.

1.2 Epidemiología de la prematuridad

Según la Organización Mundial de la Salud la prematuridad constituye un problema de salud de alcance mundial, por una elevada incidencia y una carga significativa de morbilidad neonatal. Según recientes publicaciones de la Organización Mundial de la Salud y análisis en *The Lancet*, aproximadamente 13.4 millones de nacimientos prematuros ocurrieron en el año 2020, lo que equivale al 10% de todos los nacimientos a nivel mundial (Liang et al., 2024; Ohuma et al., 2023a). Este porcentaje se ha mantenido estable durante la última década, lo que evidencia la persistencia del problema de salud a pesar de los avances en la atención prenatal y neonatal (Ohuma et al., 2023a).

Desde el punto de vista de la mortalidad, la prematuridad es una de las principales causas de muerte en menores de cinco años a nivel mundial, con aproximadamente un millón de muertes neonatales anuales atribuidas a complicaciones derivadas de la prematuridad (Bradley et al., 2025; Pan American Health Organization, 2023). De igual manera, datos de UNICEF mencionan que en 2023 se produjeron alrededor de 2.3 millones de muertes en el periodo neonatal, encasillándola como una etapa de mayor vulnerabilidad en la vida humana

(Alkema et al., 2026). La carga global de enfermedad asociada a la prematuridad se basa en mortalidad, discapacidad a largo plazo, alteraciones del neurodesarrollo, y mayor riesgo de enfermedades crónica no transmisibles en la vida adulta.

A nivel regional, la incidencia de prematuridad presenta variaciones importantes. En Europa y América del Norte, regiones de altos ingresos económicos las tasas de prematuridad suelen colocarse por debajo del 8% con mejores tasas de supervivencia debido a la disponibilidad de tecnológica medica avanzada y unidades de cuidados intensivos neonatales altamente especializadas (Bradley et al., 2025). Sin embargo, aun en estos ambientes favorables, la prematuridad aun representa un desafío clínico importante, especialmente en los casos de prematuridad extrema, donde la morbilidad es elevada.

En relevancia, las regiones de bajos ingresos e ingresos medios tienen una mayor carga de prematuridad. Por ejemplo, en Asia meridional y África subsahariana se concentran las tasas más elevadas, superando el 10 – 13%, lo que nos indica las desigualdades estructurales con respecto al acceso a los servicios de salud y las condiciones socioeconómicas de la población (Ohuma et al., 2023a). En América Latina, las tasas de prematuridad se han establecido en un rango intermedio, mintiéndose como un problema de salud significativo, con una incidencia aproximada entre 8% y el 10 % dependiendo del país y de las condiciones socioeconómicas y sanitarias de cada nación.

En Latinoamérica, los determinantes sociales de la salud desempeñan un importante papel en la incidencia de prematuridad. Factores sociales y económicos como la pobreza, el acceso limitado a atención prenatal de calidad, desnutrición materna, infecciones durante el embarazo y las condiciones de estrés psicosocial contribuyen significativamente al riesgo de parto pretérmino (Mendoza Tascón et al., 2016). De igual manera, la transición epidemiológica y los cambios en los estilos de vida de la población han incrementado la prevalencia de factores de riesgo como la hipertensión gestacional, diabetes, embarazo en edades extremas lo que conlleva a partos prematuros (Martínez Ocampo et al., 2025).

En Colombia, la prematuridad representa un factor importante de morbilidad neonatal. Evidencia reciente indica que las tasas de nacimientos prematuros oscilan en rangos al 10%, con una incidencia aumentada en poblaciones vulnerables y en contextos de desigualdad social. Los factores de riesgos más relevante en este país incluyen complicaciones

obstétricas, infecciones maternas, deficiencias en el control prenatal, lo que hace relevante el fortalecimiento de estrategias de prevención y atención perinatal (Martínez Ocampo et al., 2025).

En Ecuador, la prematuridad es un problema relevante en salud pública. Los datos estadísticos pueden variar según la fuente, se estima que la incidencia se encuentra similar al promedio regional, con una carga significativa en hospitalización neonatal. En el año 2024 se notificaron 1.137 muertes neonatales, donde se evidencio que la principal causa de fallecimiento corresponde a la prematuridad el cual representa el 33.33% de los casos, seguida del síndrome de dificultad respiratoria con un 17.24%, estrechamente relacionada con una inmadurez del sistema respiratorio del neonato. Es importante observar que existe una proporción significativa de fallecimientos en edades gestacionales tempranas, siendo las 24 y 28 semanas las que mayormente la presentan. Así mismo en neonatos de bajo peso al nacer, quienes constituyen el 75,47% de los casos lo que refuerza la asociación entre prematuridad y riesgo de muerte temprana. Además, el 67.02% de los fallecimientos prematuros se producen dentro de las primeras 24 horas de vida, periodo crítico donde aparecen las complicaciones derivadas de la inmadurez fisiológica que comprometen la vida del recién nacido (Ministerio de Salud Pública, 2024). La desigualdad en la disponibilidad de servicios especializados en neonatología (UCIN) en zonas rurales especialmente y las condiciones socioeconómicas influyen en los desenlaces clínicos de los lactantes prematuros.

En conjunto, la prematuridad arroja una problemática persistente y multifactorial, con variaciones geográficas y determinantes sociales evidentes. La incidencia alta, mortalidad asociada, carga de enfermedad a largo plazo evidencian la necesidad de implementar estrategias poblacionales de prevención y manejo de la mujer embarazada, optimización de nutrición neonatal (fortificación de la leche materna) que puede llegar a promover mejores resultados clínicos.

1.3 Contexto epidemiológico en América Latina

La prematuridad en América constituye un problema de salud pública, evidenciado por una incidencia significativa y una relación estrecha con los determinantes sociales, económicos y estructurales de la salud. La tasa de nacimientos prematuros en América Latina oscila entre el 8% al 10 % lo que la encasilla en un nivel intermedio en comparación con regiones de

altos ingresos económicos y con mayores limitaciones socioeconómicas (Ohuma et al., 2023b). La distribución de la prematuridad es heterogénea en la región, con variaciones según el país, haciendo énfasis en áreas urbanas y rurales.

La influencia de los determinantes sociales de la salud en América Latina es primordial, los cuales ejercen un accionar predominante y condicionan la ocurrencia de partos prematuros como los resultados clínicos a posterior. Factores como pobreza, bajo nivel educativo, inseguridad alimentaria y acceso limitado a los servicios de salud de calidad están asociados directamente con un riesgo aumentado de prematuridad (Ohuma et al., 2023b). Por ende. La prematuridad no solo es un fenómeno biológico sino también es una expresión de desigualdad estructuras que afectan a la población expuesta.

En el contexto materno-perinatal, existen múltiples factores de riesgo que han sido identificados como claves del parto prematuro como la hipertensión gestacional, diabetes mellitus, infecciones intrauterinas, embarazo adolescente, edad avanzada, multiparidad, antecedentes de parto prematuro previo. De igual manera, un control prenatal inadecuado o tardío, incrementan la probabilidad de nacimientos prematuros (Chawanpaiboon et al., 2019).

La transición epidemiológica que pasan la mayor parte de los países latinoamericanos ha producido un aumento de los factores de riesgos asociados al estilo de vida como sobrepeso, obesidad, enfermedades crónicas no transmisibles en mujeres fértiles, lo que contribuye al incremento de complicaciones durante el embarazo que pueden desencadenar partos pretérminos (Martínez Ocampo et al., 2025).

Con respecto a la atención neonatal, las últimas décadas se han evidenciado avances significativos en la reducción de la mortalidad neonatal, aunque persisten brechas importantes en la calidad y cobertura de los servicios de salud. La disponibilidad de Unidades de cuidados intensivos neonatales, acceso a tecnologías médicas e implementación de protocolos basados en evidencia científica varían en cada país e influye en la supervivencia y pronóstico de los recién nacidos prematuros (De Luca et al., 2025).

En adición, la nutrición neonatal adquiere un papel fundamental en la región, especialmente en entornos donde los recursos son limitados. La promoción de la leche humana y su adecuada fortificación representan intervenciones costo efectivas que han demostrado

mejorar los desenlaces clínicos, reducir incidencia de complicaciones y favorecer el crecimiento adecuado (Embleton et al., 2023a).

1.4 Morbilidad asociada al prematuro

Los recién nacidos prematuros poseen una elevada morbilidad consecuencia directa de la inmadurez funcional y estructural de órganos y sistemas, lo que significa una mayor susceptibilidad a complicaciones que pueden afectar múltiples sistemas, siendo las de mayor relevancia clínica (respiratorias, metabólicas y gastrointestinales) (Roggero et al., 2020). La edad gestacional y el peso al nacer están estrechamente relacionados con la magnitud de estas complicaciones con una mayor incidencia y gravedad en los prematuros extremos (Embleton et al., 2023a).

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una de las principales causas de morbilidad neonatal. Originado por la deficiencia de surfactante pulmonar ocasionando un colapso alveolar, alteración del intercambio gaseoso y necesidad de soporte ventilatorio (Chen et al., 2025a). A largo plazo, los recién nacidos desarrollan displasia broncopulmonar (DBP), enfermedad crónica asociada a ventilación mecánica prolongada, oxigenoterapia y procesos inflamatorios persistentes (De Luca et al., 2025).

A nivel metabólico, los recién nacidos prematuros presentan una marcada inestabilidad metabólica por la inmadurez de los sistemas reguladores. Es frecuente la aparición de picos de hipoglucemia neonatal, alteraciones electrolíticas, alteración del equilibrio ácido base. De igual manera, los prematuros presentan un balance nitrogenado negativo, cuando la ingesta proteica es insuficiente favoreciendo el catabolismo y limitando el crecimiento adecuado. Estas manifestaciones metabólicas reflejan la inmadurez y la incapacidad del organismo del neonato para adaptarse al entorno extrauterino sin un adecuado manejo y soporte nutricional (Hay, 2018).

La enterocolitis necrotizante (NEC) es una de las complicaciones más graves en los prematuros, caracterizada por la inflamación y necrosis del tejido intestinal que progresa rápidamente a una perforación intestinal y sepsis (Nichd et al., 2024). Los estudios actuales han evidenciado que la alimentación con leche humana disminuye de manera significativa el

riesgo de NEC en comparación con las fórmulas artificiales, lo que hace importante la nutrición enteral basada en leche materna (Vesel et al., 2026).

Otra manifestación gastrointestinal es la intolerancia alimentaria que se caracteriza por residuo gástrico elevado, distensión abdominal y retraso en la progresión de la alimentación enteral. Esta patología se relaciona estrechamente con la inmadurez del tracto gastrointestinal, motilidad intestinal deficiente, alteración en la digestión y absorción de nutrientes lo que impide una absorción adecuada de nutrientes (Zivaljevic et al., 2024).

Desde el punto de vista nutricional, la restricción del crecimiento extrauterino (EUGR) es uno de los principales problemas de salud caracterizada como un crecimiento inferior al esperado para la edad gestacional (Thoene & Anderson-Berry, 2018). Condición prevalente en prematuros que se encuentran hospitalizados y que se asocia a un aporte deficiente de energía y proteínas durante las primeras semanas de vida. La EUGR se ha relacionado con efectos adversos a largo plazo incluyendo alteraciones del neurodesarrollo, menor rendimiento cognitivo, mayor riesgo de enfermedad metabólica en la vida adulta (Embleton et al., 2023a).

En adición, la morbilidad no se limita únicamente en el periodo neonatal, se puede extender a lo largo de la vida (Meiliana et al., 2024). Evidencia reciente demostró que los individuos nacidos prematuramente presentan un mayor riesgo de desarrollar enfermedades crónicas como hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, trastornos cardiovasculares, lo que está en relación con mecanismos de programación metabólica temprana (De Luca et al., 2025).

En este contexto, investigaciones recientes han evidenciado que la implementación de estrategias nutricionales más agresivas y personalizadas, como la nutrición enteral temprana y la fortificación precoz de la leche humana han demostrado mejorar significativamente los resultados de crecimiento sin incrementar el riesgo de complicaciones (Salas et al., 2025).

2. Requerimientos nutricionales del lactante prematuro

2.1 Fisiología metabólica del prematuro

Caracterizada por una inmadurez funcional y una elevada demanda energética, condicionando un estado nutricional vulnerable durante la etapa neonatal. En comparación con el recién nacido a término, el lactante prematuro enfrenta una transición abrupta desde

el ambiente intrauterino, donde el aporte nutricional es constante, hacia un medio ambiente extrauterino en donde el aporte nutricional depende de las intervenciones médicas y el desarrollo de la función gastrointestinal (Embleton et al., 2023a).

Uno de los puntos más importantes es la inmadurez metabólica manifestándose como una capacidad limitada para autorregular el metabolismo de macronutrientes. De igual manera el metabolismo de la glucosa es inestable con tendencia a la hipoglucemia e hiperglucemia debido a las reservas limitadas de glucógeno hepático y la inmadurez de los mecanismos hormonales reguladores. Además, el metabolismo de los lípidos es deficiente, lo que limita la utilización de ácidos grasos como fuente energética (Boscarino et al., 2021).

El recién nacido prematuro posee un metabolismo energético acelerado que está determinado por la necesidad de mantener la termorregulación, mantener funciones vitales y promover crecimiento celular. La evidencia científica ha demostrado que el gasto energético en estos individuos son significativamente mayor en relación con su peso corporal, lo que aumenta los requerimientos calóricos y proteicos (Embleton et al., 2025). En este contexto, se aumenta el riesgo de enfermedades asociadas como infecciones o displasia broncopulmonar que aumentan aún más el consumo de energía.

Es importante señalar que los recién nacidos prematuros poseen un balance nitrogenado negativo en ausencia de un adecuado aporte de proteínas y aminoácidos. La evidencia nos indica que, durante los primeros días de vida, los prematuros tienen una tendencia a la sarcopenia debido al predominio del catabolismo sobre el anabolismo, traducido con una pérdida de masa magra y limitación del crecimiento (Fusch et al., 2021). En los recién nacido con muy bajo peso al nacer este fenómeno es crítico ya que la deficiencia proteica puede tener consecuencias irreversibles en el desarrollo.

Múltiples estudios han evidenciado la importancia de iniciar soporte nutricional precoz y adecuado en proteínas para lograr revertir el estado metabólico. Una revisión sistemática reciente demostró que la administración precoz de aminoácidos mejora el balance nitrogenado favoreciendo la síntesis proteica que se asocia a mejores resultados en los parámetros de crecimiento (Silveira & Procianny, 2025a).

Otro punto clave es la adaptación metabólica postnatal, que es un estado donde implica una serie de cambio fisiológicos para la supervivencia del recién nacido a la vida extrauterina. Sin embargo, en el lactante prematuro esta adaptación es deficiente, produciendo dificultades en la digestión, absorción y utilización de nutrientes. La inmadurez gastrointestinal limita la motilidad, secreción enzimática y absorción de macronutrientes (proteínas y grasas) (Underwood, 2013).

La combinación de inmadurez metabólica, alto gasto energético y balance nitrogenado negativo conlleva a un estado nutricional crítico lo que ha impulsado el desarrollo de estrategias nutricionales más agresivas con una optimización del aporte proteico, determinante en el crecimiento y desarrollo cerebral.

Varios estudios recientemente demostraron que un aporte de proteínas adecuado en etapas tempranas se ha asociado con mejores tasas de crecimiento, mayor volumen cerebral, mejor desarrollo cognitivo a largo plazo (De Luca et al., 2025)

2.2 Requerimientos nutricionales específicos

En contexto a los requerimientos nutricionales, el lactante prematuro necesita una cantidad relativamente superior en comparación al recién nacido a término, debido a la interrupción de su crecimiento intrauterino y necesidad de igualar las tasas de crecimiento a las del recién nacido a término en el tercer trimestre de gestación (Embleton et al., 2023a).

Con relación a las necesidades energéticas se ha establecido que los recién nacidos prematuros requieren un aporte aproximado de 110 a 135 kcal/kg/día, dependiendo de varios factores como la edad gestacional, el peso al nacer, condición clínica. El alto requerimiento energético asociado a termorregulación, crecimiento acelerado, repuesta al estrés metabólico es mayor en los neonatos pretérmino (Sowden et al., 2025).

El aporte proteico es el componente más crítico en nutrición neonatal en prematuros, dado su función en la síntesis tisular, desarrollo de órganos y crecimiento somático. Según las recomendaciones actuales se sugiere un aporte de 3.5 a 4.5 g/kg/día de proteínas en prematuros de muy bajo peso al nacer, con el objetivo de mantener un balance nitrogenado positivo y así favorecer el crecimiento tisular adecuado (Embleton et al., 2023a).

Varios estudios han demostrado que el aporte temprano de proteínas es un determinante principal para el crecimiento neonatal. Una revisión sistemática concluyó que un mayor aporte de proteínas en las primeras semanas de vida este asociado a un aumento en la ganancia de peso, longitud, perímetro cefálico sin un aumento de complicaciones metabólicas cuando se lo realiza de manera adecuada (Sanchez-Holgado et al., 2025).

Asimismo, la relación entre proteína y energía es un factor importante y determinante en la eficacia de la intervención nutricional. En síntesis, un aporte energético adecuado sin la cantidad de proteína suficiente puede favorecer la acumulación de tejido adiposo en lugar de masa magra, comprometiendo la calidad del crecimiento. Por lo cual, se ha evidenciado que la relación de proteína/energía optima debe colocarse entre 3.2 a 4.1g por cada 100kcal con el objetivo de promover el crecimiento equilibrado y funcional (Koletzko Berthold & Poindexter, 2021).

Con relación a los macronutrientes, el recién nacido prematuro necesita un alto requerimiento de minerales como el calcio y fosforo importante para una adecuada mineralización ósea, de igual manera hierro y zinc necesario para la eritropoyesis y crecimiento celular. Una deficiencia de estos minerales puede ocasionar el desarrollo de osteopenia, anemia y alteración del crecimiento (Ilardi et al., 2021).

Un punto relevante en la literatura sugiere que los requerimientos nutricionales de los recién nacidos pretérmino varían en cada individuo, lo que ha promovido el concepto de nutrición personalizada. Se propone ajustar el aporte nutricional en función del individuo y sus características individuales incluyendo edad gestacional, peso, estado clínico y tolerancia alimentaria (Mihatsch et al., 2023).

Sin embargo, a pesar de que existen sugerencias internacionales, la literatura muestra una gran variabilidad en la práctica clínica. Esto indica que no hay acuerdo en ciertos elementos, sobre todo en lo concerniente a qué cantidad de proteínas es óptima y cuál es la forma más adecuada de administrarlas. Esta diversidad es una de las mayores restricciones en la investigación contemporánea y explica por qué se requieren estudios que analicen distintas fuentes proteicas y su efecto en el crecimiento y la condición nutricional de los prematuros.

2.3 Rol de la nutrición en el desarrollo neonatal

La nutrición en el periodo neonatal, en recién nacidos prematuros, es un punto clave para el crecimiento somático, desarrollo neurológico y salud a largo plazo. La restricción del crecimiento intrauterino en este grupo de edad produce un déficit de nutrientes esenciales, lo que hace importante la implementación de estrategias nutricionales dirigidas a simular las condiciones del ambiente fetal (Taylor, 2024).

Hablando desde la perspectiva del crecimiento somático, la evidencia científica menciona que un adecuado aporte de energía y proteínas en las primeras semanas de vida este asociado a una mayor ganancia de peso, longitud, perímetro cefálico. Estos valores no solo nos reflejan como está el crecimiento físico del individuo, sino que se relaciona con el desarrollo de órganos y sistemas, esencialmente el cerebro (Taylor, 2024). Estudios recientes indican que los prematuros que recibieron un soporte nutricional optimo presentaron una menor incidencia de restricción del crecimiento extrauterino (EUGR) y mejores resultados clínicos al alta hospitalaria (De Rose, Maggiora, et al., 2024).

Con relación al neurodesarrollo, la nutrición cumple un papel fundamental para la maduración cerebral. Durante el tercer trimestre de embarazo existe un rápido desarrollo del cerebro que viene dado por proceso de neurogénesis, sinaptogénesis y mielinización. En el recién nacido prematuro existe una interrupción del proceso lo que implica un alto riesgo de alteraciones del desarrollo cognitivo y motor. Varios estudios han demostrado que un aporte proteico y energético adecuado en etapas temprana este asociado con un incremento en la masa cerebral, mejor desarrollo cognitivo y mejores resultados en pruebas neuropsicológicas a largo plazo (De Luca et al., 2025).

Componentes específicos como aminoácidos esenciales, ácidos grasos de cadena larga (DHA y ARA) y otros micronutrientes, desempeñan un papel fundamental en el desarrollo del sistema nervioso central. Lo que la deficiente de estos nutrientes en periodos críticos puede tener efectos irreversibles en la función cerebral (Skinner & Narchi, 2021).

Desde un punto de visto más amplio, el concepto de programación metabólica o DOHaD por sus siglas en inglés (Developmental Origins of Health and Disease) tiene usual relevancia en la investigación actual. Plantea que las condiciones nutricionales durante etapas tempranas

de la vida pueden influir en la expresión génica, metabolismo, riesgo de desarrollar enfermedades crónicas en la edad adulta. En prematuros, tanto la desnutrición como el crecimiento no controlado se ha asociado a un riesgo aumentado de obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares (De Luca et al., 2025; Lacagnina, 2019).

En este sentido, la literatura científica actual menciona la importancia de lograr un correcto equilibrio entre crecimiento adecuado y calidad del crecimiento, donde se prioriza el desarrollo de masa magra sobre la acumulación de tejido adiposo. Este punto de vista ha llevado a desarrollar estrategias nutricionales más precisas orientadas a optimizar el crecimiento como los resultados a largo plazo (Embleton et al., 2023a).

Un aspecto importante con respecto a la calidad de la nutrición, más que la cantidad, la calidad es determinante en los resultados del recién nacido prematuro. En este contexto, un aporte proteico adecuado se considera como un factor principal modulador del crecimiento y desarrollo neurológico lo que hace importantes estrategias como la fortificación de la leche humana.

Aún existen brechas en la literatura con relación a cuál es la fuente óptima de proteína, ya sea de origen animal o vegetal, limitando con ello la posibilidad de establecer recomendaciones estandarizadas definitivas. Esto hace importante el realizar investigaciones que analicen y comparen el impacto de las diferentes fuentes de proteínas en el crecimiento y desarrollo del lactante prematuro.

2.4 Consecuencias del déficit nutricional

Los resultados adversos a corto y largo plazo debido al déficit nutricional en el lactante prematuro es un resultado determinante. La ineficiencia de lograr cubrir los requerimientos energéticos y proteicos durante las primeras semanas de vida se asocia con alteración del crecimiento, desarrollo neurológico y programación metabólica (Embleton et al., 2023a).

Una de las consecuencias más frecuentes del déficit nutricional es la restricción del crecimiento extrauterino (EUGR) definida como un crecimiento deficiente al esperado para la edad gestacional en relación con el peso, longitud o perímetro cefálico. La EUGR es altamente prevalente en lactantes prematuros, especialmente en individuos con muy bajo

peso al nacer, con tasas entre 40 – 50% al momento del alta hospitalaria (Alshafei et al., 2022). Este evento se relaciona con un deficiente aporte de proteínas y energía durante el periodo crítico del desarrollo.

Varios estudios han evidenciado que la EUGR representa un problema de crecimiento y este asociado con consecuencias estructurales y funcionales en el organismo las cuales pueden ser: menor masa magra, alteraciones en la composición corporal, mayor acumulación de tejido adiposo en etapas posteriores lo que en conclusión puede predisponer al desarrollo de enfermedades metabólicas (Meiliana et al., 2024).

El déficit nutricional en el ámbito del neurodesarrollo tiene implicaciones irreversibles, la evidencia científica ha demostrado que una ingesta insuficiente de proteínas y energía durante la vida neonatal este asociado con un menor volumen cerebral, alteración de la mielinización y menor rendimiento en pruebas cognitivas (De Luca et al., 2025). Varios estudios longitudinales señalan que los lactantes prematuros con EUGR presentan mayor riesgo de retraso en el desarrollo psicomotor, dificultad de aprendizaje y alteración del comportamiento.

Otro punto importante es la programación metabólica según el concepto de DOHaD, donde la evidencia científica actual indica que la desnutrición en etapas tempranas induce cambios epigenéticos que afectan la regulación del metabolismo, lo que aumenta el riesgo de desarrollar enfermedades crónicas no transmisibles en la adultez, como obesidad, diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, enfermedades cardiovasculares (De Luca et al., 2025).

Por ende, es importante una intervención nutricional temprana, adecuada y balanceada, que permite provenir la restricción del crecimiento extrauterino y sus consecuencias a largo plazo. Ciertas estrategias, como la nutrición enteral precoz, adecuado aporte de proteínas y fortificación de la leche humana han demostrado mejorar los resultados clínico con respecto al crecimiento y desarrollo (Silveira & Procianoy, 2025b).

3. Leche humana en la nutrición del prematuro

3.1 Composición bioquímica de la leche humana

La leche humana es el Gold estándar en la alimentación neonatal con énfasis particular en lactantes prematuros, ya que su composición nutricional y presencia de múltiples compuestos

bioactivos que favorecen un crecimiento favorable, maduración orgánica y protección inmunológica. Se ha demostrado que su composición no es estática, varía en función de factores maternos, la edad gestacional y el periodo de lactancia, lo que tiene implicaciones directas en su adecuación para cubrir los requerimientos del prematuro (Underwood, 2013).

Desde el punto de vista bioquímico, la leche humana está conformada por macronutrientes (proteínas, lípidos y carbohidratos), micronutrientes (vitaminas y minerales) además de varios componentes bioactivos que contribuyen a un correcto desarrollo integral del neonato.

En relación de los macronutrientes, la proteína tiene un alto valor biológico constituido por proteínas del suero (alfa lactoalbúmina, lactoferrina e inmunoglobulinas) y una menor proporción caseína. Estas sustancias favorecen una alta digestibilidad y una adecuada absorción de aminoácidos esenciales. Sin embargo, el contenido de proteínas de la leche humana suele ser insuficiente para lactantes prematuros, especialmente después de las primeras semanas de lactancia, lo que se justifica la necesidad de fortificación (J. Yang et al., 2024).

Los lípidos representan la principal fuente de energía en la leche humana, el cual aporta el 40 – 50% del valor calórico total. Los ácidos grasos de cadena larga, como el ácido docosahexaenoico (DHA) y el ácido araquidónico (ARA) poseen una función esencial en el desarrollo cerebral y visual del lactante prematuro. Evidencia reciente demostró que estas sustancias son importantes para la mielinización y función neuronal, lo que hace énfasis de la importancia de la leche materna en el neurodesarrollo (Ottolini et al., 2021).

En cuanto a los carbohidratos, se encuentran en forma de lactosa que constituyen una fuente importante de energía y favorecen la absorción de calcio. Además, posee oligosacáridos (HMOs) no digeribles con funciones prebióticas, promoviendo el crecimiento de microbiota intestinal lo que lleva a una reducción del riesgo de infecciones (Wiciński et al., 2020).

Otro aspecto distintivo es la presencia de lactoferrina e inmunoglobulina (IgA), citocinas, factores de crecimiento, células inmunológicas. Estas sustancias poseen funciones antiinflamatorias, antimicrobianas e inmunomoduladores, relevantes en recién nacidos prematuros dada su inmadurez de su sistema inmunológico (Underwood, 2013).

Estudios recientes hacen hincapié sobre la leche humana es un fluido biológico dinámico que se adapta a la necesidad del neonato. Sin embargo, la leche humana por sí sola no logra cubrir los requerimientos nutricionales del lactante prematuro, especialmente en proteínas, energía y minerales, limitando la capacidad de un crecimiento adecuado (Embleton et al., 2023a).

Existe una paradoja clínica donde se menciona que la leche humana reduce de manera considerable el riesgo de complicaciones como enterocolitis necrotizante e infecciones intestinales o respiratorias, sin embargo, su contenido nutricional para los prematuros puede ser insuficiente para lograr un crecimiento óptimo. Este contexto ha llevado a la realización de estrategias para la fortificación de la leche humana con el fin de potenciar su valor nutricional sin comprometer sus funciones biológicas innatas (J. Yang et al., 2024)

3.2 Beneficios clínicos en prematuros

La leche humana es el tratamiento nutricional más eficaz y segura para los recién nacidos prematuros, por su aporte nutricional y propiedades inmunológicas, antiinflamatorias y moduladoras del desarrollo. En los últimos 10 años, la evidencia menciona que el uso constante de leche humana se asocia con una disminución importante de la morbilidad neonatal, siendo el Gold estándar de cuidados en unidades de cuidados intensivos (Embleton et al., 2023a).

De igual manera, la leche humana ha demostrado un impacto importante en reducir las infecciones neonatales donde se incluye sepsis tardía. Evidencia reciente ha evidenciado que los recién nacidos prematuros que son alimentados con leche humana tienen menor incidencia de infecciones sistémicas, lo que se relaciona con la transferencia de inmunoglobulina A secretora IgA, células inmunes y compuestos antimicrobianos (Breastfeeding and Human Milk | International Confederation of Midwives, 2023; Underwood, 2013).

La evidencia menciona un aspecto importante en relación con el neurodesarrollo, ya que la leche humana se asocia con mejores resultados cognitivos y neurológicos a largo plazo. Un metaanálisis publicado por The Lancet donde se evidenció que los recién nacidos prematuros que recibieron leche materna presentaron mejores puntuaciones en pruebas de desarrollo cognitivo, así como mayor volumen cerebral en estudios de imágenes (De Luca et al., 2025).

Todos estos beneficios se atribuyen al perfil lipídico de la leche humana, especialmente de DHA y ARA como ciertos factores bioactivos que favorecen la neurogénesis y sinaptogénesis.

Evidencia reciente también ha demostrado el beneficio de la leche humana en la modulación del microbiota intestinal, clave en la salud neonatal. Los oligosacáridos actúan como prebióticos selectivos que favorecen el crecimiento de bacterias comensales como *Bifidobacterium* contribuyendo la integridad de la barrera intestinal y en la prevención de procesos inflamatorios (Bode, 2012).

La leche humana también ha demostrado beneficios en reducir la displasia broncopulmonar y mejorar la tolerancia alimentaria, facilitando la progresión de la nutrición enteral y reduce la necesidad de nutrición parenteral prolongada (Lapidaire et al., 2021).

De igual manera se han identificado varias limitaciones en el uso exclusivo de la leche humana, particularmente con el crecimiento. Si bien la leche humana brinda protección frente a complicaciones graves, su contenido nutricional, especialmente en proteínas y mineral puede llegar a ser insuficiente para lograr mantener un crecimiento adecuado para prematuros si no se fortifica.

En síntesis, la leche humana ofrece múltiples beneficios clínicos que impactan positivamente en la supervivencia, el desarrollo y la calidad de vida de los lactantes prematuros. No obstante, sus limitaciones nutricionales justifican la implementación de intervenciones complementarias, lo que da paso al análisis de la fortificación como estrategia clave en la nutrición neonatal

3.3 Variabilidad de la leche humana

La leche humana es un fluido biológico cuya composición varía dependiendo de varios factores, lo cual tiene implicaciones nutricionales en el lactante prematuro. Esta variabilidad es un aspecto esencial para entender las limitaciones nutricionales de la leche humana, particularmente con el aporte proteico y energético para lograr mantener un crecimiento adecuado en esta población (Modi, 2025a; Underwood, 2013).

La edad gestacional al momento del parto es uno de los principales factores de variabilidad de la leche humana. La leche producida por las madres de recién nacidos prematuros,

conocida como leche pretérmino, compuesta inicialmente por un contenido aumentado de proteínas, sodio y factores inmunológicos en comparación con la leche a término. Sin embargo, la diferencia es transitoria, ya que el contenido de proteína tiende a disminuir durante las primeras semanas de lactancia, lo que resulta insuficiente para cubrir requerimientos elevados del prematuro (Arslanoglu et al., 2019; J. Yang et al., 2024).

Otro factor, es la etapa de la lactancia la cual se divide en calostro, leche de transición y leche madura. El calostro es rico en proteínas y factores inmunológicos, la leche madura tiene un menor contenido proteico y mayor cantidad de lípidos. Esta evolución no suele ser suficiente para satisfacer las demandas nutricionales del prematuro, especialmente en fases avanzadas de hospitalización (Fumeaux et al., 2019).

En relación con los factores maternos que modifican la leche humana como el estado nutricional de la mujer, edad, presencia de enfermedades y condiciones metabólicas. Estudios recientes evidencia que la composición de la leche materna puede verse influenciada por la dieta, índice de masa corporal (IMC), diabetes gestacional modificando en contenido de macronutrientes y micronutrientes (Pace et al., 2021).

Existen factores circadianos y también según la técnica de extracción que pueden modificar el contenido de la leche materna, debido a que el contenido de grasa puede variar a lo largo del día y entre el inicio y final de la toma. Con ello, se genera diferencias en el aporte calórico real recibo por el recién nacido prematuro, aumentando la complejidad de su tratamiento nutricional (Margaret G Parker, 2026).

Varios estudios han señalado que esta variabilidad en la composición de la leche humana puede generar un incorrecto aporte nutricional cuando no se realiza fortificación, especialmente en términos de proteínas, energía y minerales. Una revisión sistemática reciente concluyó que la leche humana sin fortificar no alcanza los requerimientos proteicos recomendados para prematuros, lo que se asocia con menor ganancia de peso y mayor riesgo de restricción del crecimiento extrauterino (EUGR) (Embleton & van den Akker, 2024).

3.4 Limitaciones nutricionales en prematuros

Teniendo en consideración de que la leche humana es el Gold estándar para la alimentación neonatal, la evidencia científica actual menciona que en caso de los lactantes prematuros, la composición nutricional es insuficiente para lograr cubrir los requerimientos metabólicos aumentados en relación a proteínas, energía y minerales, con mayor énfasis en prematuros de muy bajo peso al nacer, quienes presentan requerimientos nutricionales mayores para lograr un crecimiento adecuado (Embleton et al., 2023a).

Uno de los puntos clave identificados es el aporte insuficiente de proteínas. La leche humana tiene proteínas de alto valor biológico, sin embargo, su concentración disminuye progresivamente a lo largo del periodo de lactancia, lo que resulta insuficiente para lograr cumplir los requerimientos del prematuro (entre 3.5 y 4.5 g/kg/día). Varios estudios han demostrado que la leche humana sin fortificar aporta cantidades menores, lo que conduce a un balance nitrogenado negativo y limita la síntesis de proteínas que es importante para el crecimiento (Meiliana et al., 2024; J. Yang et al., 2024).

Evidencia reciente ha evidenciado que el déficit temprano de proteínas es un factor principal que este asociado a la restricción del crecimiento extrauterino (EUGR). Los recién nacidos prematuros alimentados exclusivamente con leche humana no fortificada presentaron una menor ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico en comparación con aquellos que reciben leche fortificada (Arslanoglu et al., 2019; Embleton & van den Akker, 2024).

En relación con el aporte energético, la leche humana brinda una adecuada cantidad de lípidos, variable que puede generar un aporte calórico inconsistente. En este contexto, combinada con el alto gasto energético del recién nacido prematuro, puede desembocar en un déficit energético relativo que compromete el crecimiento y favorece el catabolismo (De Rose, Lapillonne, et al., 2024).

Otro punto importante es la diferencia de minerales esenciales, particularmente calcio y fósforo, importantes para la mineralización ósea. Durante el tercer trimestre del embarazo hay la mayor acumulación de calcio y fósforo, proceso que se ve interrumpido en el recién nacido prematuro. La leche humana en madres de recién nacidos prematuros no posee cantidades suficientes para compensar la pérdida de estos minerales, lo que puede producir

osteopenia si no se realiza la suplementación o fortificación de la leche humana (Hossain et al., 2021).

Asimismo, el hierro y zinc de la leche humana puede ser deficiente para lograr cubrir las necesidades del lactante prematuro, en especial a los recién nacidos con muy bajo peso al nacer, lo que produce un incremento de anemia y alteración del crecimiento y desarrollo inmunológico (Modi, 2025).

La literatura actual ha identificado una paradoja clínica: la leche humana disminuye significativamente la incidencia de complicaciones graves como enterocolitis necrosante e infecciones, pero su bajo aporte nutricional limita su capacidad para promover un crecimiento óptimo si se administra sin fortificación. Esta dualidad ha sido ampliamente documentada y constituye uno de los principales desafíos en la nutrición neonatal (Maria Quigley, 2024).

Estudios recientes evidencian que la leche humana no fortificada no permite alcanzar las metas de crecimiento, como consecuencia se ha observado una alta prevalencia de EUGR en recién nacidos prematuros alimentados con leche humana no fortificada, produciendo consecuencias a corto y largo plazo (J. Yang et al., 2024).

Ante esta evidencia, la fortificación de la leche humana se ha establecido como una estrategia esencial en la nutrición del lactante prematuro, logrando incrementar el contenido de proteínas, energía y micronutrientes sin perder los beneficios biológicos de la leche materna. Sin embargo, persisten dudas en relación con el tipo óptimo de fortificación, particularmente en cuanto a la fuente proteica utilizada, lo que constituye el eje central de la presente investigación.

4. Fortificación de la leche humana

4.1 Fundamentos de la fortificación

La fortificación de la leche humana es una estrategia nutricional con el objetivo de poder corregir deficiencias de macronutrientes y micronutrientes presentes en la leche humana, la misma cuando se utiliza como único alimento del lactante prematuro. Surge de la necesidad de satisfacer las necesidades elevadas de nutrientes de esta población, mismos que no pueden ser cubiertos por la leche humana sin fortificar en relación con el aporte de proteínas y energía y minerales (Berrington et al., 2024).

Se define a la fortificación de la leche humana como la adición de nutrientes específicos a la leche materna con el objetivo de mejorar su densidad nutricional, logrando alcanzar un crecimiento posnatal igual al intrauterino. En este contexto, se menciona un principio general que tiene como fin el mantener la misma velocidad de crecimiento que tendría en el ambiente intrauterino durante el tercer trimestre de gestación (Fu et al., 2026).

El objetivo principal de la fortificación es obtener un adecuado balance proteína-energía, promoviendo la síntesis de proteínas, desarrollo de masa magra, maduración de órganos y sistemas del prematuro. La evidencia actual científica demuestra que un aporte de proteínas insuficiente es el factor principal para un correcto crecimiento de prematuros, por lo que, en mayor medida, la fortificación se enfoca en aumentar la concentración de proteínas (Meiliana et al., 2024).

Múltiples estudios científicos demuestran que la fortificación de la leche humana mejora los resultados de crecimiento en prematuros. Los lactantes alimentados con leche materna fortificada presentaron una mayor ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico en comparación con aquellos que recibieron leche humana no fortificada, sin incremento del riesgo de complicaciones (Cardoso et al., 2023; Giribaldi et al., 2025; Quan et al., 2026).

La fortificación también ayuda a mejorar el estado nutricional global, favoreciendo un balance nitrogenado positivo y con ello reducir el riesgo de complicaciones como la restricción del crecimiento extrauterino. Además, permite cubrir necesidad de minerales como calcio, fósforo, importantes para la mineralización ósea, sumado a otros micronutrientes críticos (Embleton et al., 2023a).

Los avances en la medicina han permitido identificar que las necesidades de los prematuros no son homogéneas, lo que ha llevado a la creación de estrategias individualizadas basadas en analizar la composición de la leche materna y las características clínicas del paciente (Brion et al., 2020).

No obstante, a pesar de los beneficios mencionados, persisten controversias en relación con la fortificación, especialmente en cuanto al tipo de proteína utilizada y su impacto en la digestibilidad, tolerancia y crecimiento. El uso de proteínas de origen animal frente a

alternativas vegetales representa un área de creciente interés en la investigación, debido a sus implicaciones clínicas, económicas y de sostenibilidad (J. Yang et al., 2024).

La literatura actual evidencia que si bien la fortificación es una práctica regular en neonatología, existe aún vacíos en el conocimiento respecto a la optimización de su composición, personalización del tratamiento y comparación entre varias fuentes de proteínas. Todas estas limitaciones dan justificativo a la necesidad imperiosa de realizar investigaciones que analicen el impacto de las distintas estrategias en el crecimiento y estado nutricional del prematuro (J. Yang et al., 2024)

4.2 Estrategias de fortificación

La fortificación de la leche humana en la última década ha evolucionado pasando desde esquema estandarizados a enfoques más individualizados y precisos. Todo ello, responde a la evidencia sobre los requerimientos nutricionales de los recién nacidos prematuros son variables, por lo que se han desarrollado estrategias diferentes para la fortificación entre las que destacan la fortificación estándar, la fortificación ajustada y la fortificación individualizada o dirigida (Embleton et al., 2023a).

La fortificación estándar es la más utilizada a nivel de la práctica clínica. Esta estrategia consiste en la adición de una cantidad fija de fortificante a la leche humana, independientemente de la composición basal de la leche o de las necesidades específicas del paciente. Se basa en valores promedios de requerimientos nutricionales y composición promedio de la leche humana. Son de fácil implementación y la evidencia ha demostrado que puede ser insuficiente debido a la variabilidad en la composición de la leche y en las necesidades metabólicas del recién nacido (Arslanoglu et al., 2019).

Varios estudios han evidenciado que la fortificación estándar puede generar una subalimentación o sobrealimentación relativa en dependencia del contenido de nutrientes de la leche humana administrada. (Meiliana et al., 2024).

En consonancia a esta limitación que existen, se ha desarrollado la fortificación ajustada o fortificación basada en biomarcadores. Este tipo de fortificación se utiliza bajo parámetros clínicos, bioquímicos como el BUN (nitrógeno ureico en sangre) que ayuda a estimar el estado nutricional proteico del neonato y poder ajustar el aporte de proteínas según

necesidades. Estudios científicos recientes han evidenciado que este tipo de fortificación permite mejorar el balance nitrogenado y optimizar el crecimiento, aunque se requiere monitoreo clínico continuo y puede ser imposible de aplicar en lugares con recursos limitados (Embleton et al., 2023a).

La fortificación individualizada o dirigida (targeted fortification) engloba un enfoque más avanzado y preciso, basándose en un análisis más directo de la composición de la leche humana mediante técnicas como espectroscopia infrarroja, con ello se logra ajustar la cantidad de nutrientes añadidos en relación con el contenido real de macronutrientes. El objetivo final es lograr un aporte de nutrientes más exacto y adaptado a las necesidades del recién nacido prematuro (Fusch et al., 2021).

La evidencia reciente respalda el uso de la fortificación individualizada como estrategia más eficaz para lograr mejorar los resultados del crecimiento. Una revisión sistemática demostró que los recién nacidos prematuros que recibieron fortificación dirigida presentaron una mayor ganancia de peso y mejor crecimiento lineal a diferencia con aquellos que recibieron fortificación estándar, sin aumentar el riesgo de complicaciones (J. Yang et al., 2024).

A pesar de los beneficios mencionados, la implementación de la fortificación dirigida presenta varias limitaciones, como la necesidad de equipos especializados, costos elevados y personal capacitado, limitando su uso en varios centros de salud en especial relevancia en países de ingresos bajos y medios. No existe consenso sobre cuál es la estrategia optima de fortificación, lo que pone en relevancia la heterogeneidad de los estudios y la variabilidad en las poblaciones analizadas. La mayor parte de los estudios se centran en la cantidad de nutrientes como proteínas, dejando a un lado la calidad de las fuentes proteicas utilizadas (Aryadevi et al., 2026).

4.3 Tipos de fortificantes

Los fortificantes son elementos diseñados para aumentar la densidad nutricional de la leche materna, logrando cubrir los requerimientos específicos que necesita el recién nacido prematuro. Estos contienen una combinación de macro y micronutrientes, incluyendo proteínas, carbohidratos, lípidos, vitaminas y minerales con énfasis particular en el aporte

proteico debido a su importancia en el crecimiento y desarrollo neonatal (Embleton et al., 2023a).

Según su origen y composición, los fortificantes se los puede clasificar en fortificantes derivados de la leche bovina (proteína animal) y fortificantes derivados de la leche humana donde cada uno posee características nutricionales, funcionales y clínicas específicas (Hair et al., 2022).

Los fortificantes derivados de la leche bovina son lo mayormente utilizados a nivel global debido a su alta disponibilidad, costo reducido, facilidad de producción. Este tipo de fortificante poseen proteínas de origen animal en forma de proteínas del suero y caseína, con perfil aminoácido adecuado para promover el crecimiento neonatal. Los estudios señalan que estos fortificantes permiten al neonato alcanzar los requerimientos proteicos recomendados y mejorar la ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico (Ananthan et al., 2020).

Desde un enfoque analítico, la evidencia menciona ciertas limitaciones de estos fortificantes donde se incluyen: respuesta inflamatoria intestinal aumentada, incremento de riesgo de enterocolitis necrosante cuando se utiliza en combinación con fórmulas artificiales. Aunque, la evidencia no es tajante, la mayor parte de los estudios llegan al consenso en que los beneficios en el crecimiento superan los riesgos cuando es utilizada correctamente (Amissah et al., 2020; Contreras Chova et al., 2024).

Los fortificantes derivados de la leche humana es una alternativa con la finalidad de mantener una alimentación basada completamente en leche humana. Se obtienen a partir de leche humana donada y procesada mediante varios procesos que permiten preservar un perfil biológico similar a la leche materna. Evidencia reciente señala que el uso exclusivo de derivados de la leche humana podría reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante y mejorar la tolerancia alimentaria en comparación con los fortificantes bovinos (Ananthan et al., 2020; Hair et al., 2022).

Se han desarrollado fortificadores derivados de la propia leche humana para evitar la exposición a la proteína de la leche de vaca (Premkumar et al., 2019). Varios estudios observacionales y ensayos controlados aleatorizados sugieren el uso de estos fortificadores reduce la incidencia de enterocolitis necrotizante y mortalidad (Contreras Chova et al., 2024;

Jensen et al., 2024; Mandhari et al., 2023; Picaud et al., 2025). Ante estos beneficios protectores, algunos estudios han demostrado que los neonatos que reciben esta fortificación pueden presentar un aumento de peso más lento en comparación a los que reciben fortificadores bovinos, lo que resulta importante un monitoreo exhaustivo del crecimiento (Berrington et al., 2024; Reyes et al., 2025). Además, el uso generalizado de estos fortificadores está limitado por su alto costo económico y restringida disponibilidad (Contreras Chova et al., 2024; Premkumar et al., 2019).

Existen limitaciones por el uso de fortificantes de la leche humana incluyendo su alto costo, disponibilidad limitada y variabilidad en su composición. Los estudios destacan que en termino de crecimiento es contradictoria y limitada por lo que es importante realizar ensayos clínicos para la valoración de los parámetros clínicos y complicaciones por el uso de estos fortificantes (Jensen et al., 2024).

Factores como el perfil de aminoácidos, digestibilidad y biodisponibilidad de las proteínas influyen en la eficacia del tratamiento nutricional. Por eso, las proteínas de origen animal, enfocándonos en las del suero de leche, presentan una alta digestibilidad y perfil de aminoácidos cercano a las necesidades del prematuro lo que ayuda a la síntesis de proteínas y el crecimiento (Meiliana et al., 2024).

La literatura científica actual he empezado a explorar nuevas alternativas como el uso de diferentes fuentes de proteínas, aunque aún existe evidencia limitada en relación con el uso de las proteínas de origen vegetal en fortificación de la leche humana. Un punto clave es que los fortificantes actuales permiten mejorar el aporte nutricional, la elección del tipo puede influir en variables clínicas (crecimiento, tolerancia alimentaria, riesgo de complicaciones). Se está impulsando la realización de estudios comparativos que no solo evalúen la cantidad de nutrientes sino la calidad de las fuentes de proteínas utilizadas (Salas et al., 2023; J. Yang et al., 2024)

4.4 Evidencia clínica sobre fortificación

La fortificación se ha consolidado como una práctica estándar en nutrición del recién nacido prematuro, con respaldo científico que evidencia su impacto positivo en el crecimiento, estado nutricional y resultados clínicos neonatales. En estos últimos años, varios ensayos

clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis han evaluado eficacia y seguridad de la fortificación (Embleton et al., 2023a).

En relación con el crecimiento, la literatura señala que la fortificación de la leche humana mejora la ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico en recién nacidos prematuros. Una revisión concluyó que los recién nacidos que recibieron leche materna fortificada presentaron un crecimiento superior en comparación con aquellos que fueron alimentados con leche no fortificada sin aumento de la incidencia de eventos adversos (Amissah et al., 2020; J. Yang et al., 2024).

Investigaciones recientes han demostrado que la fortificación ayuda a mejorar el estado nutricional global, favoreciendo un balance nitrogenado positivo y con ello la síntesis de masa magra. Un metaanálisis demostró que el aumento del aporte proteico mediante la fortificación de la leche materna se asoció con mejores indicadores de composición corporal relacionándose con un crecimiento óptimo (Roggero et al., 2020; Tonkin et al., 2014).

Se ha evaluado la relación de la fortificación con la reducción de complicaciones neonatales donde se sugiere que la leche humana fortificada mantiene beneficios de la leche materna como la reducción del riesgo de enterocolitis necrotizante (NEC) e infecciones, sin aumentar el riesgo de eventos adversos (Contreras Chova et al., 2024).

El impacto de la fortificación en la tolerancia alimentaria es importante, por lo que diversos estudios han reportado que añadir fortificante es bien tolerada, aunque en ciertas ocasiones puede ocasionar síntomas leves como distensión abdominal o residuo gástrico elevado, sin embargo, esto no posee un impacto clínico en la mayoría de los casos (Embleton et al., 2023a).

Se han explorado varias estrategias de fortificación y su impacto clínico, estudios comparativos demostraron que la fortificación individualizada puede ofrecer ventajas en término de crecimiento en comparación con la fortificación estándar, aunque su implementación es más compleja (Fusch et al., 2021; Quan et al., 2026).

En relación de la calidad de la proteína utilizada en los fortificantes, varios estudios evaluaron el efecto del aumento del aporte proteico con proteínas del origen animal particularmente las

del suero, presentaron una mayor digestibilidad y biodisponibilidad lo que podría traducirse en mejores resultados de crecimiento (Meiliana et al., 2024).

Con respecto a la evidencia científica se ha evidenciado que existe heterogeneidad metodológica donde se incluye diferencias en el diseño, poblaciones estudiadas, dosis de fortificación e indicadores de resultado, lo que limita la comparabilidad entre estudios y dificulta la elaboración de recomendaciones clínicas definitivas (Tonkin et al., 2014).

Además, existe una brecha de conocimiento en relación con el uso de fuentes proteicas alternativas, particularmente las proteínas de origen vegetal. La mayoría de la evidencia disponible se centra en fortificantes de origen animal, lo que limita la comprensión del impacto de otras fuentes proteicas en el crecimiento y el estado nutricional del prematuro (Aryadevi et al., 2026; Jensen et al., 2021a).

Desde un enfoque crítico, la literatura actual coincide en que la fortificación de la leche humana es una intervención eficaz y segura, pero aún persisten interrogantes en relación con la optimización de su composición y la selección de la fuente proteica más adecuada. Esta situación resalta la necesidad de investigaciones comparativas que permitan evaluar el impacto de diferentes tipos de proteína en los resultados clínicos (Berrington et al., 2024).

5. Proteínas de origen animal en nutrición neonatal

5.1 Clasificación de proteínas animales

Las proteínas de origen animal son un componente fundamentales en la nutrición del recién nacido prematuro, gracias a su alto valor biológico, adecuado perfil de aminoácidos esenciales y alta biodisponibilidad. En relación con la fortificación de la leche humana, este tipo de proteínas han sido utilizadas como base para la fortificación, en su mayoría las derivadas de la leche bovina por su eficacia en el crecimiento neonatal (Berrington et al., 2024; Embleton & van den Akker, 2024).

Desde el punto de vista bioquímico, las proteínas animales se clasifican en: proteínas del suero (whey proteins) y caseínas, ambas derivadas de la leche. Estas proteínas tienen varias diferencias en su digestibilidad, velocidad de absorción y efectos metabólicos (Y. Wang et al., 2023).

La caseína por otro lado es la fracción insoluble de la proteína de la leche y se caracteriza por su digestión más lenta, forman micelas que prologan el vaciamiento gástrico. Puede ser beneficiosa en ciertos contextos, en prematuro suele asociarse con menor tolerancia digestiva en comparación con las proteínas del suero. Sin embargo, la caseína aporta aminoácidos esenciales y calcio que contribuyen al desarrollo óseo (Canbolat et al., 2024).

La relación entre la proteína del suero y la caseína es un punto clave en la formulación de los fortificantes y formulas infantiles. En la leche humana, la relación esta un 60:40 en etapas temprana de lactancia, favoreciendo una mejor digestibilidad. Por otro lado, la leche de vaca presenta una mayor proporción de caseína, lo que ha llevado a la modificación de los fortificantes para aproximarse al perfil de la leche humana (Berrington et al., 2024; Embleton & van den Akker, 2024).

Los estudios recientes han marcado la importancia del perfil de aminoácidos esenciales en la calidad de la proteína, donde las proteínas de origen animal poseen todos los aminoácidos esenciales en cantidades adecuadas para un correcto crecimiento neonatal, donde se incluyen leucina, lisina, treonina, importantes para la síntesis proteica y desarrollo tisular (Boscarino et al., 2023; Meiliana et al., 2024).

En relación con la digestibilidad y biodisponibilidad las proteínas animales son superiores a muchas fuentes de origen vegetal, lo que permite una mejor utilización de los aminoácidos en el recién nacido prematuro donde su capacidad digestiva es limitada requiriendo nutrientes de fácil absorción (Tonkin et al., 2014; L. Yang et al., 2025).

No obstante, desde un enfoque crítico, se ha señalado limitaciones en el uso de proteínas animales, aquellas derivadas de leche bovina, incluyendo el riesgo potencial de intolerancia y la posible asociación con procesos inflamatorios intestinales en algunos casos. Sin embargo, la evidencia actual no es concluyente y, en general, respalda su uso como estándar en la fortificación de la leche humana (Contreras Chova et al., 2024)

Un aspecto importante es la comparación entre diferentes fuentes proteicas, lo que ha generado utilidad en evaluar alternativas como las proteínas vegetales. Sin embargo, la evidencia disponible apunta que las proteínas de origen animal continúan siendo la referencia en términos de calidad nutricional y eficacia en el crecimiento neonatal.

5.2 Calidad proteica

La calidad proteica es un punto clave en el lactante prematuro, influye directamente en la eficiencia de la síntesis de proteínas, crecimiento somático y desarrollo orgánico. Por ende, la evaluación de la calidad de las proteínas se basa en tres aspectos: valor biológico, perfil de aminoácidos esenciales, digestibilidad y biodisponibilidad. Todo ello, permite determinar la capacidad de una proteína para satisfacer los requerimientos del organismo aún más en condiciones de alta demanda metabólica como el los prematuros (Xipsiti, 2024).

Valor biológico significa la proporción de la proteína absorbida que es retenida y utilizada para la síntesis de proteínas corporales. Las proteínas de origen animal presentan un valor biológico elevado 90-100% por su composición de aminoácidos esenciales y su alta eficiencia metabólica. En comparación, las proteínas de origen vegetal tienen un menor valor biológico, debido a déficits relativos en uno o más aminoácidos esenciales como lisina o metionina (Meiliana et al., 2024).

Estudios recientes dan un papel fundamental al perfil de los aminoácidos esenciales en relación con la nutrición neonatal. La leucina tiene un papel esencial en la activación de la vía mTOR, regulando la síntesis de proteína y el crecimiento celular. Las proteínas animales contienen estos aminoácidos en cantidades adecuadas para el crecimiento del prematuro favoreciendo el desarrollo de masa magra y el crecimiento lineal (Sawitri et al., 2024; Tonkin et al., 2014).

Con relación a la digestibilidad, las proteínas de origen animal presentan una mayor facilidad de degradación por enzimas digestivas, permitiendo una absorción eficiente de aminoácidos por el intestino. Este aspecto es de suma importancia en el prematuro, ya que su capacidad digestiva es limitada por su inmadurez gastrointestinal. Evidencia reciente ha señalado que las proteínas del suero tienen una digestibilidad superior en comparación con otras fuentes proteicas, favoreciendo su utilización en la nutrición neonatal (Roggero et al., 2020).

La biodisponibilidad está en relación con la proporción de nutrientes que son absorbidos y utilizando de manera eficiente por el organismo. Las proteínas animales presentan una alta biodisponibilidad permitiendo una utilización mucho más efectiva de los aminoácidos para la síntesis celular. Por el contrario, las proteínas de origen vegetal presentan una menor

biodisponibilidad debido a la presencia de compuestos como fitatos e inhibidores de proteasas que interfieren con la digestión y absorción de nutrientes (Li et al., 2025; Sanchez-Holgado et al., 2025; Tang et al., 2024).

Un indicador que se utiliza para evaluar la calidad proteica es el PDCAAS (protein digestibility corrected amino acid score) lo cual combina perfil de aminoácidos con la digestibilidad. Recientemente la FAO ha propuesto el uso de DIAAS (digestible indispensable amino acid score) como el indicador aún más preciso. En estos dos casos, las proteínas animales obtuvieron puntuaciones superiores en comparación con la mayoría de las proteínas de origen animal, respaldando el uso en poblaciones con altas demandas nutricionales (Xipsiti, 2024).

Clínicamente, evidencia reciente demostró que la calidad de las proteínas influye de manera directa en los resultados clínicos del crecimiento en prematuros. Una revisión sistemática evidencio que un mayor aporte de proteínas de alta calidad se asoció a mejores indicadores de crecimiento, ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico, mejor desarrollo neurológico (Meiliana et al., 2024; Tonkin et al., 2014).

Se ha iniciado a explorar el uso de proteínas de origen vegetal como una alternativa en contexto de alergias, intolerancias o condiciones económicas o ambientales. Sin embargo, la evidencia disponible es limitada en prematuros, y ciertos estudios sugieren que este tipo de proteínas pueden presentar menor eficiencia en la promoción del crecimiento debido a sus diferencias en perfil de aminoácidos y digestibilidad (J. Yang et al., 2024).

Desde una perspectiva crítica, la literatura actual menciona que, si bien las proteínas vegetales pueden ser una alternativa en ciertas condiciones clínicas, las proteínas de origen animal son la referencia en términos de calidad proteica en la nutrición neonatal. Esta superioridad se debe a su perfil completo de aminoácidos, alta digestibilidad y biodisponibilidad, lo que las convierte en la opción más adecuada para satisfacer los requerimientos del prematuro.

5.3 Rol fisiológico en el prematuro

Las proteínas de origen animal tienen un papel fundamental en la fisiología del lactante prematuro, ya que son el principal sustrato para la síntesis de proteínas, crecimiento tisular y

desarrollo funcional de órganos y sistemas, donde una elevada tasa de crecimiento, alta demanda metabólica, adecuado aporte proteico es determinante para un desarrollo somático y neurológico adecuado (Embleton & van den Akker, 2024).

Las proteínas proporcionan aminoácidos esenciales necesarios para funciones estructurales y funcionales. La leucina destaca por la activación de la vía mTOR, un regulador de la síntesis de proteínas. La activación de esta vía estimula la formación de nuevas proteínas musculares y favorece al crecimiento de masa magra (Sawitri et al., 2024; Tonkin et al., 2014).

Fisiológicamente hablando, un adecuado aporte de proteínas de alta calidad ayuda a mantener un balance nitrogenado positivo, indispensable en el crecimiento. La literatura señala que los recién nacidos prematuros que recibieron una ingesta proteica adecuada presentan menor catabolismo, mayor retención de nitrógeno y mejor desarrollo de tejidos en comparación con aquellos que recibieron una ingesta deficiente (Roggero et al., 2020).

Múltiples estudios mencionan en relación con el crecimiento somático: el aporte proteico temprano se asoció a una mayor ganancia de peso, longitud, perímetro cefálico. Estos indicadores son clave en el crecimiento neonatal y reflejan el aumento de masa corporal, desarrollo de órganos vitales. Una revisión sistemática concluyó que el incremento en la ingesta de proteínas de alta calidad se correlacionó con mejores resultados de crecimiento en prematuros (Meiliana et al., 2024).

Las proteínas de origen animal tienen un papel esencial en el desarrollo celular y de tejidos, donde se incluye, músculo, huesos, órganos. En relación con los aminoácidos esenciales, participan en la síntesis de colágeno, enzimas, hormonas contribuyendo a la maduración estructural y funcional del organismo (Sawitri et al., 2024).

Con respecto al neurodesarrollo, la proteína cumple un pilar fundamental en la maduración cerebral. Durante el periodo neonatal, el cerebro experimenta un crecimiento acelerado donde se requiere un suministro de aminoácidos para la formación de neurotransmisores, mielinización, sinaptogénesis. Estudios recientes demostraron que un aporte proteico mayor en las primeras semanas de vida está asociado a un mayor volumen cerebral y mejores resultados cognitivos a largo plazo (De Luca et al., 2025).

Se ha evidenciado que la calidad de la proteína también influye en la composición corporal, favoreciendo el desarrollo de masa magra sobre el tejido adiposo. Esto es fundamental en el recién nacido prematuro ya que el aumento de masa magra está asociada a mejores resultados metabólicos y funcionales (Viswanathan et al., 2025).

La investigación científica ha evolucionado hacia el análisis de la relación entre el aporte de proteínas y la programación metabólica donde se ha observado que un adecuado suministro de proteínas en etapas tempranas puede modular la expresión génica y reducir el riesgo de enfermedades metabólicas en la vida adulta, en el marco del concepto DOHaD (Ohuma et al., 2023b).

La literatura también advierte sobre que un aporte proteico inadecuado (déficit o exceso) pueden tener efectos deletéreos. Por ejemplo, un déficit proteico está asociada a una restricción del crecimiento y alteraciones del neurodesarrollo, mientras que el exceso sin un adecuado balance energético puede generar una sobrecarga metabólica. Es fundamental asegurar un aporte de proteínas equilibrado y de alta calidad (Embleton & van den Akker, 2024).

En este contexto, las proteínas de origen animal, debido a su alto valor biológico y adecuada composición de aminoácidos, se posicionan como la mejor opción para satisfacer las demandas fisiológicas del prematuro. Sin embargo, la creciente exploración de alternativas proteicas, como las de origen vegetal, plantea la necesidad de evaluar comparativamente su impacto en estos procesos fisiológicos.

5.4 Aplicación en fortificación

La utilización de proteínas de origen animal en fortificadores de la leche humana es una práctica estándar en la nutrición del lactante prematuro, debido a su eficacia en brindar un óptimo crecimiento y estado nutricional. Estos fortificantes derivados de la leche de vaca son ampliamente utilizados en Unidades de Cuidados Intensivos neonatales para compensar las limitaciones de la leche humana en relación con el aporte de proteínas (Embleton et al., 2023a).

Clínicamente, los fortificadores basados en proteínas de origen animal han demostrado a lo largo del tiempo ser eficaces para lograr alcanzar los requerimientos proteicos recomendados

(3.5 – 4.5 g/kg/día), logrando mejorar los indicadores de crecimiento en prematuros. La evidencia no señala que la suplementación con fortificantes de origen animal está asociada a una mayor ganancia de peso, incremento de la longitud y aumento del perímetro cefálico (Fabrizio et al., 2020; Meiliana et al., 2024).

Diversos estudios y revisiones confirman que la fortificación de la leche humana con proteínas de origen animal permite al recién nacido mantener un balance nitrogenado positivo favoreciendo la síntesis de proteínas y acumulación de masa magra que se suelen evidenciar en los primeros días y semanas de vida (Viswanathan et al., 2025).

Estos fortificantes basados en proteínas del suero de leche tienen mejor digestibilidad y tolerancia gastrointestinal en comparación con otros con mayor contenido de caseína, lo que se traduce con una mejor absorción de aminoácidos y menor incidencia de intolerancia alimentaria (Campbell-Yeo et al., 2025).

Con respecto a la seguridad clínica, múltiples estudios señalan el impacto de los fortificadores animales en la incidencia de complicaciones como NEC, infecciones, displasia broncopulmonar. Cuando se utiliza en combinación con la leche humana, varios estudios demostraron que no incrementaron significativamente el riesgo de complicaciones, manteniendo los efectos protectores de la leche materna (Contreras Chova et al., 2024).

Algunos estudios han planteado la hipótesis de que las proteínas de la leche de vaca podrían inducir una respuesta inflamatoria intestinal en ciertos neonatos, lo que ha promovido el desarrollo de alternativas como fortificadores de la leche humana. Sin embargo, no son concluyentes, casi la totalidad de los estudios coinciden en que los beneficios en el crecimiento superan los posibles riesgos (Galis et al., 2024).

Comparando los fortificadores de origen animal y los derivados de la leche humana, se ha evidenciado que los fortificadores de leche humana podrían reducir el riesgo de NEC, pero no han demostrado una superioridad en relación con el crecimiento, siendo los fortificadores de la leche de vaca la opción más utilizada (Amissah et al., 2020; Galis et al., 2024).

Uno de los principales desafíos en la fortificación es lograr mantener un equilibrio entre eficacia nutricional y tolerancia clínica, esto ha impulsado a investigar nuevas fórmulas de fortificantes con perfiles proteicos optimizados. En este contexto, se ha comenzado a

dilucidar la posibilidad de utilizar fuentes de proteínas alternas como las de origen vegetal. Sin embargo, su uso es limitado debido a su disminuida digestibilidad, biodisponibilidad y eficacia en la promoción del crecimiento en comparación con las proteínas de origen animal (J. Yang et al., 2024)

6. Fórmulas infantiles basadas en proteínas vegetales

6.1 Concepto y regulación

A nivel mundial existe un aumento en el interés por las dietas basadas en plantas por motivos ambientales, éticos, alergia a la proteína de la leche de vaca, se ha planteado la incertidumbre sobre la idoneidad de las proteínas vegetales (soja, arroz, guisante, almendra) en la nutrición en infantes (Fernandez et al., 2023; Tang et al., 2024).

Las fórmulas infantiles son una alternativa nutricional aceptable cuando la leche humana no está disponible o no puede ser utilizada de forma exclusiva. En relación con los lactantes prematuros, estas fórmulas se han diseñado para lograr cubrir los requerimientos nutricionales como proteínas, energía, vitaminas y minerales. Las proteínas de origen vegetal, particularmente aquellas derivadas de soja han emergido como una opción en contexto clínicos específicos (Gu et al., 2021; Jensen et al., 2021b; Verduci et al., 2020a).

Las fórmulas infantiles basadas en proteínas vegetales son preparaciones diseñadas para sustituir o complementar la leche humana, donde la fuente principal de proteína viene de los vegetales, esencialmente la proteína aislada de soja. Estas fórmulas tienen un proceso industrial para ser modificadas para mejorar su perfil nutricional, incluyendo suplementación con aminoácidos esenciales, minerales, vitaminas, para lograr cubrir los requerimientos del lactante (Embleton et al., 2023a).

Las guías internacionales coinciden que las proteínas a base de soja pueden ser utilizadas en contextos clínicos específicos, como intolerancia a la proteína de la leche de vaca, alergias alimentarias o galactosemia. Aunque su uso es controversial, debido a las diferencias en la calidad proteica y biodisponibilidad de nutrientes (Kumar M. et al., 2026).

En la regulación de estas fórmulas cabe resaltar la necesidad de asegurar un adecuado perfil de aminoácidos esenciales, ya que estas proteínas presentan limitaciones en su composición nutricional. Por tal motivo, la proteína de leche de soja es comúnmente suplementadas con

aminoácidos como metionina, carnitina y taurina, con el objetivo de mejorar su valor biológico y adecuarlas a las necesidades del lactante (Embleton et al., 2023a; Moreira et al., 2023; Rosa et al., 2022a).

Estas fórmulas de igual manera son fortificadas con minerales como calcio, fosforo, hierro y zinc, debido a su menor biodisponibilidad de estos nutrientes. La presencia de fitatos en la soya puede interferir con la absorción mineral, lo que puede generar una dificultad en la formulación de estas fórmulas (Leandro da Cruz et al., 2026).

Estudios recientes evidencian que las fórmulas vegetales pueden ser seguras para lactantes a término, su uso en lactantes prematuros requiere cierta precaución, donde se señala que estas fórmulas pueden presentar limitaciones en relación con el crecimiento optimo del prematuro en comparación con fórmulas basado en proteína animal o leche humana (Hettinga et al., 2025).

Otro punto clave es la presencia de isoflavonas en la proteína de soya, compuesto con actividad estrogénica débil, cuyo efecto a largo plazo en lactantes prematuros aún no está establecida (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021)

6.2 Fuentes de proteína vegetal

La alternativa más común es la proteína de soja debido a que son enriquecidas con metionina y pueden apoyar al crecimiento, su uso esta contraindicación en recién nacidos prematuros (Westmark, 2017). Varios estudios y consensos internacionales incluyendo la ESPGHAN y la APP, coinciden que las fórmulas a base de proteína de soja no deben usarse en recién nacidos prematuros (Brusati et al., 2023; Zuppa et al., 2015). Los neonatos prematuros que fueron alimentados con fórmulas a base de proteína de soja han mostrado una menor tasa de crecimiento, niveles más bajos de proteína total y albumina sérica y un metabolismo alterado del fosforo y calcio (Zuppa et al., 2015). Los fitatos presentes en la soja inhiben la absorción de minerales, lo que puede empeorar el riesgo de osteopenia de la prematuridad y raquitismo (Tang et al., 2024; Zuppa et al., 2015). Otros estudios han reportado sobre el contenido de aluminio y fitoestrógenos (Brusati et al., 2023).

Las fórmulas hidrolizadas de arroz, guisante se utilizan para lactantes a término con alergia a la proteína de la leche de vaca (Hettinga et al., 2025; Saad et al., 2025). Estas proteínas se

las puede ajustar en base a su perfil de aminoácidos (añadir lisina o metionina) para cumplir las regulaciones de fórmulas infantiles, su uso como fortificador en prematuros no posee evidencia científica suficiente (Fernandez et al., 2023; Hettinga et al., 2025; Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

Actualmente se está evaluando formulas basadas en proteína vegetal (almendras y trigo) en modelos animales. Estudios experimentales en lechones neonatales (similitud con neonatos humanos a nivel gastrointestinal), se evidenció que una formula a base de plantas fue bien tolerada sin producir efectos adversos (diarrea), se observó un crecimiento corporal y desarrollo de órganos similar al de una formula basada en lácteos (bovina) (Rosa et al., 2022b). Los valores de función hepática, proteínas plasmáticas y electrolitos se mantuvieron normales lo que sugiere que la biodisponibilidad de los nutrientes no se vio afectada (Rosa et al., 2022b). Estos hallazgos aún no se han traducido en evidencia clínica verificada que avale el uso de estos fortificadores en las UCIN para neonatos prematuros (Fernandez et al., 2023; Rosa et al., 2022b).

El interés en las proteínas vegetales también ha crecido debido a factores como la sostenibilidad ambiental, el menor costo y la accesibilidad en ciertos contextos. Sin embargo, estas ventajas deben ser evaluadas cuidadosamente frente a su eficacia clínica, especialmente en poblaciones vulnerables como los prematuros.

En este contexto, la literatura actual evidencia una limitada cantidad de estudios específicos en prematuros que evalúen el impacto de fórmulas basadas en proteínas vegetales en comparación con estrategias tradicionales basadas en proteínas animales.

6.3 Características nutricionales

Las fórmulas infantiles basadas en proteínas vegetales, aquellas derivadas de la soya se han desarrollado con el fin de proporcionar una alternativa nutricional en contextos específicos. Además, su composición nutricional presenta diferencias importantes en comparación con las fórmulas de proteínas animales y leche humana fortificada, influyendo en el crecimiento, desarrollo neurológico del prematuro (Vandenplas, Hegar, et al., 2021).

Con respecto al perfil de aminoácidos, las proteínas vegetales tienen una limitación relacionada con la menor cantidad de ciertos aminoácidos esenciales como metionina,

cisteína, lisina. Para compensar estas deficiencias, se utilizan suplementación con aminoácidos libres ayudando a mejorar su valor nutricional. La evidencia señala que esta suplementación no suele replicar la eficiencia metabólica de las proteínas de origen animal (Embleton et al., 2023a; Meiliana et al., 2024).

En relación con la digestibilidad, las proteínas vegetales presentan una menor digestibilidad que las proteínas animales, debido a su estructura molecular y presencia de residuos anti nutricionales. Cabe recalcar que mediante procesos industriales se reducen en mayor medida estos compuestos, su efecto no desaparece completamente, lo que puede afectar la disponibilidad de aminoácidos para la síntesis de proteínas (Roggero et al., 2020).

Otro aspecto crítico es la biodisponibilidad, ya que las fórmulas basadas en soya tienen fitatos, los cuales quelan minerales como el hierro, calcio y zinc, disminuyendo su absorción intestinal. Por tal motivo, estas fórmulas suelen estar fortificadas con mayores concentraciones de estos minerales, aunque, la absorción de estos puede ser igualmente inferior en comparación a las fuentes animales (Vandenplas, Hegar, et al., 2021).

Estudios recientes evaluaron el impacto de estas diferencias en los resultados clínicos donde se evidencio que en los lactantes a término las fórmulas vegetales presentaron una ganancia de peso adecuada, pero en prematuros, donde las demandas metabólicas son elevadas, estas fórmulas no son suficientes para alcanzar un crecimiento óptimo (Vandenplas, Hegar, et al., 2021).

Las fórmulas vegetales están diseñadas para brindar un aporte calórico similar a las fórmulas estándar; sin embargo, debido a las diferencias en la calidad de las proteínas, la eficiencia en la utilización de estos nutrientes puede verse comprometida, implicando que a pesar de que existe un adecuado aporte calórico, el crecimiento puede no ser igual si la proteína no es utilizada de manera eficiente (Embleton et al., 2023a).

Con respecto a las isoflavonas que poseen actividad estrogénica leve presente en la soya, la mayoría de los estudios no han evidenciado efectos adversos significativos en lactantes a término, aunque existe incertidumbre de su uso en prematuro, en el contexto de inmadurez metabólica y endocrina (Vandenplas, Hegar, et al., 2021).

Estas proteínas han resultado ser útiles en casos de alergia a la proteína de la leche de vaca; sin embargo, el uso en prematuros aun es limitada. Las guías internacionales recomiendan cautela en la utilización, ya que al momento no existe evidencia sólida sobre su eficacia en el crecimiento y desarrollo (Embleton et al., 2023a).

En síntesis, la literatura actual señale que, aunque las fórmulas vegetales han mejorado significativamente su composición, aún tienen limitaciones en términos de calidad proteica, digestibilidad y biodisponibilidad en comparación con las proteínas de origen animal. Estas diferencias pueden tener un impacto clínico relevante en el crecimiento y el estado nutricional del prematuro.

Asimismo, existe una escasez de estudios específicos en prematuros que comparen directamente fórmulas vegetales con estrategias basadas en leche humana fortificada con proteínas animales.

6.4 Indicaciones clínicas

Las fórmulas basadas en proteínas de origen vegetal, particularmente las formuladas con aislado de proteína de soya, son alternativas nutricionales en condiciones específicas donde el uso de fórmulas derivadas de leche de vaca no es posible. En los lactantes prematuros se debe analizar con suma cautela, debido a sus requerimientos nutricionales elevado, inmadurez intestinal y mayor vulnerabilidad metabólica. Estudios recientes coinciden que la fórmula de soya no debe confundirse con bebidas vegetales comerciales, ya que estas no cumplen con los criterios nutricionales para sustituir la leche humana ni las fórmulas infantiles en menores de 24 meses (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021; Verduci et al., 2020).

Una de las principales indicaciones de las fórmulas de soya es la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV), especialmente en lactantes mayores de seis meses con formas IgE mediadas y sin evidencia de alergia a la soya. En este contexto, las fórmulas de soya se pueden considerar una alternativa cuando las fórmulas extensamente hidrolizadas o de aminoácidos no están disponibles, no son aceptadas o tienen la barrera económica. Sin embargo, la evidencia actual menciona que en lactante menores de seis meses y en cuadro no IgE mediado como enterocolitis, enteropatía o proctocolitis inducidas por proteínas

alimentarias, se prefiere el uso de proteínas extensamente hidrolizadas o de aminoácidos antes que fórmulas de soya, por el riesgo de reactividad cruzada y por la mayor sensibilidad gastrointestinal (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021; Verduci et al., 2020).

Otra posible indicación es la intolerancia a la lactosa u otras situaciones específicas. Las fórmulas de soya no contienen lactosa, por lo que se pueden utilizar en casos de galactosemia clásica o deficiencia congénita de lactasa, enfermedades donde la exposición a lactosa o galactosa esta contraindicada. Se han utilizado de manera transitoria en intolerancia secundaria a lactosa posterior a una gastroenteritis, aunque debe individualizarse y no extrapolarse al prematuro hospitalizado. Hablando del neonato de alto riesgo, la ausencia de lactosa no es necesariamente una ventaja, ya que esta puede favorecer la absorción mineral y el desarrollo del microbiota, de tal manera, que el criterio clínico debe priorizarse para la adecuación nutricional global y no solo la exclusión de un componente dietario (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

Existen casos específicos de uso por razones culturales, religiosas, éticas o familiares, como ciertas familias evitan productos de origen animal. En este contexto, las fórmulas vegetales pueden ser una alternativa en lactantes a término cuando cumplen una regulación nutricional. Sin embargo, en recién nacidos prematuros, su indicación debe ser excepcional y supervisada por neonatología y nutrición clínica, dado que esta población requiere mayor densidad proteico-energética, minerales con alta biodisponibilidad y una relación proteína/energía ajustada al crecimiento postnatal. La ESPGHAN recomienda siempre la leche materna como primera elección para recién nacidos prematuros, y cuando no está disponible, la leche humana fortificada antes que formula para prematuros menores de 32 semanas o menores de 1500g, donde las fórmulas vegetales no son una estrategia de primera línea en este grupo poblacional (Embleton et al., 2023a).

Por ende, las indicaciones clínicas de las fórmulas vegetales son más sólidas en lactantes a término y en condiciones específicas en prematuros. En los prematuros su uso es limitado por tres razones: menor evidencia clínica, biodisponibilidad mineral y proteica y reportes de crecimiento deficiente u osteopenia cuando se emplean fórmulas de soya. Estudios clínicos recientes mencionan que la fórmula de soya no se recomienda para prematuros debido a que se ha evidenciado pobre crecimiento y osteopenia, relevante para esta revisión al tener

relación con las variables dependientes de crecimiento y estado nutricional (Moreira et al., 2023).

En síntesis, las fórmulas infantiles basadas en proteínas vegetales pueden tener indicaciones específicas en lactantes seleccionados, sobre todo en APLV IgE mediada después de los seis meses, galactosemia, deficiencia congénita de lactasa o restricciones familiares/culturales. Sin embargo, en lactantes prematuros, la evidencia disponible obliga a una postura conservadora: estas fórmulas no deben considerarse equivalentes a la leche humana fortificada ni a las fórmulas especializadas para prematuros, salvo que exista una indicación clínica excepcional y un seguimiento estrecho del crecimiento, tolerancia alimentaria, metabolismo mineral y estado nutricional.

6.5 Evidencia en prematuros

Los estudios especifican que el uso de fórmulas basadas en proteínas vegetales en lactantes prematuros es limitada, heterogénea y menos robusta que la disponible para leche humana fortificada o formulas especializadas para prematuros basadas en proteínas lácteas. La mayoría de la evidencia sobre fórmulas de soya se han realizado en lactantes a término, siendo excluidos los prematuros, lo que reduce la posibilidad de poder extrapolar resultados debido a que el prematuro presenta requerimientos proteicos, energéticos y minerales superiores sumado a una menor reserva corporal e inmadurez digestiva (Embleton et al., 2023a; Verduci et al., 2020).

En el contexto del crecimiento, los formulas actuales de soya pueden ayudar a sostener un crecimiento adecuado en los lactantes a término cuando estas cumplen estándares regulatorios y se suplementan con aminoácidos y micronutrientes. Sin embargo, no se puede extrapolar a los prematuros de manera directa ya que, en esta población, la calidad de la proteína, biodisponibilidad de minerales y la relación proteína/energía son importantes para el crecimiento ponderal, lineal y craneal. Las guías de nutrición enteral para prematuros mencionan que los lactantes de muy bajo peso requieren aportes exactos de proteínas, energía, calcio, fosforo, hierro, zinc, que pueden verse comprometidas si la matriz proteica tiene menor digestibilidad o biodisponibilidad mineral (Embleton et al., 2023a).

Según la evidencia, la tolerancia digestiva en prematuros sigue siendo escasa. En lactantes a término, las fórmulas de soya suelen ser bien toleradas, pero en el prematuro por su menor actividad enzimática, motilidad intestinal inmadura, barrera intestinal vulnerable, mayor riesgo de intolerancia alimentaria. Por eso, aunque la proteína de soya tiene una digestibilidad elevada, la tolerancia en prematuros no debe asumirse igual a la evidenciada en lactantes a término. La evidencia sobre formulas vegetales hace énfasis que su seguridad depende de formulación, procesamiento, suplementación y población objetivo; en prematuros, dada la falta de ensayos clínicos directos, constituye una real limitación (Hettinga et al., 2025; Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

La literatura menciona que, en cuanto a los resultados nutricionales, las fórmulas vegetales pueden tener ciertas desventajas frente a fuentes animales por su perfil de aminoácidos, menor disponibilidad de ciertos aminoácidos esenciales y presencia de residuos o compuestos anti nutricionales. Comúnmente la soya requiere suplementación con aminoácidos como metionina para acercarse a los requerimientos infantiles, mientras fuentes vegetales emergentes como arroz hidrolizado, guisante, lenteja, o haba aún necesita validación rigurosa en relación con digestibilidad, composición de aminoácidos, alergenicidad, seguridad (Hettinga et al., 2025; Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

De manera comparativa, la evidencia está a favor de la leche humana fortificada como estrategia prioritaria en prematuros. La European Milk Bank Association menciona que la leche humana no fortificada no cubre los requerimientos de lactantes de muy bajo peso, por lo que se debe suplementar con proteína, calcio, fósforo, además de realizar la fortificación individualizada para optimizar la estrategia. Estas recomendaciones se alinean con las de la ESPGHAN que prioriza la leche materna y leche humana donada fortificada sobre otras en prematuros de alto riesgo (Arslanoglu et al., 2019; Embleton et al., 2023a).

Existen pocos estudios que comparen directamente fórmulas vegetales con leche humana fortificada con proteína animal en prematuros. Gran parte de la evidencia de soya proviene de lactantes a término, de estudios antiguos o de revisiones centradas en alergia alimentaria, no en crecimiento neonatal intensivo. Los desenlaces suelen ser heterogéneos: algunos estudios evalúan crecimiento ponderal, otros tolerancia digestiva o seguridad ósea, y pocos integran simultáneamente peso, longitud, perímetro cefálico, EUGR, biomarcadores y

eventos adversos. Finalmente, la evidencia latinoamericana sobre esta comparación es prácticamente inexistente, lo que limita su aplicabilidad regional.

En síntesis, la evidencia actual no respalda el uso rutinario de fórmulas de proteína vegetal en lactantes prematuros como alternativa equivalente a la leche humana fortificada con proteína animal. Aunque las fórmulas de soya tienen indicaciones clínicas específicas en lactantes seleccionados, su aplicación en prematuros exige cautela por la falta de evidencia directa, el riesgo potencial de crecimiento subóptimo, la preocupación por mineralización ósea y la incertidumbre sobre tolerancia digestiva.

7. Comparación entre proteína animal vs vegetal

7.1 Comparación nutricional

La comparación de las proteínas de origen animal y vegetal en recién nacidos prematuros debe realizarse desde un punto de vista integral, considerando la cantidad de proteína aportada, calidad de la proteína, perfil aminoácido, digestibilidad, aporte energético, biodisponibilidad de micronutrientes. En el prematuro esto es crítico debido a que los requerimientos nutricionales son superiores a los del recién nacido a término y porque la inmadurez gastrointestinal no permite una adecuada digestión y absorción eficiente de nutrientes. La ESPGHAN menciona que los prematuros requieren una nutrición enteral ajustada de manera cuidadosa con aporte de proteínas y energía suficiente para desarrollar un crecimiento postnatal adecuado, evitar el catabolismo, reducir el riesgo de restricción del crecimiento extrauterino (Embleton et al., 2023a).

Las proteínas de origen animal que se utilizan para fortificar la leche humana, particularmente las derivadas de la leche de vaca o humana procesada poseen un perfil completo de aminoácidos esenciales y eficiencia biológica. Estas proteínas aportan aminoácidos como leucina, desarrollo de masa magra y maduración orgánica. En comparación con las proteínas vegetales, en particular la soya, que son más empleadas en formulas infantiles, pueden tener limitaciones en aminoácidos azufrados como metionina, por lo que estas fórmulas deben suplementarse para lograr cumplir estándares nutricionales (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021; Verduci et al., 2020).

Desde un enfoque energético, la leche humana fortificada y las fórmulas infantiles reguladas pueden llegar a alcanzar densidades calóricas adecuadas; sin embargo, en recién nacidos prematuros, la energía (calorías) no puede analizarse de forma aislada, por ejemplo, un aporte energético suficiente con proteína de menor calidad puede favorecer ganancia ponderal sin asegurar un desarrollo adecuado de masa magra. Por tal motivo el equilibrio de proteínas/energía es fundamental para lograr un crecimiento funcional y no solo aumento de peso. Actualmente estas nuevas estrategias de fortificación buscan optimizar la relación proteína/energía mediante fortificación estándar, ajustable o dirigida, considerando la variabilidad natural de la leche humana (Contreras Chova et al., 2024; J. Yang et al., 2024).

Con relación a los micronutrientes, las proteínas animales y los fortificadores derivados de leche suelen aportar minerales con mejor biodisponibilidad, especialmente calcio, fósforo y zinc. Las proteínas vegetales poseen fitatos y otros compuestos que tienen la capacidad de disminuir la absorción mineral, relevante en prematuros por el riesgo existente de osteopenia, anemia, alteraciones del crecimiento. Aunque esto se compensa mediante fortificación mineral, la absorción efectiva puede no ser igual a la observada en matrices lácteas o fortificadores diseñado para prematuros (Hettinga et al., 2025; Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

7.2 Digestibilidad y biodisponibilidad

La digestibilidad hace referencia a la capacidad de una proteína para ser hidrolizada en péptidos o aminoácidos absorbibles, en cambio, la biodisponibilidad es la fracción efectivamente absorbida y utilizada por el organismo. En prematuros, estos ambos procesos están condicionados por la inmadurez intestinal, menor actividad enzimática, motilidad gastrointestinal limitada y vulnerabilidad de la barrera intestinal. Por tal motivo, la fuente proteica tiene implicaciones directas sobre el metabolismo proteico y la eficiencia del crecimiento (Embleton et al., 2023a).

Las proteínas animales (proteínas del suero) son caracterizada por una digestión más rápida y mayor disponibilidad de aminoácidos esenciales lo que favorece la síntesis proteica, retención nitrogenada y desarrollo de masa magra. En el recién nacido prematuro, donde un balance nitrogenado negativo se puede instalar rápidamente si la ingesta proteica es insuficiente, por lo que la disponibilidad de aminoácidos de alta calidad adquiere una

relevancia importante. Las proteínas vegetales presentan una menor digestibilidad por su estructura molecular, su matriz vegetal y presencia residual de compuestos anti nutricionales, aunque la industrialización reduce de manera parcial estas limitaciones (Hettinga et al., 2025; Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

Con respecto al metabolismo proteico, las proteínas animales permiten una utilización mucho más eficiente de las mismas para síntesis de tejidos, en comparación con las proteínas vegetales que pueden necesitar ajustes en su formulación para alcanzar un perfil comparable. En lactantes a término, las fórmulas de soya pueden llegar a lograr un crecimiento adecuado cuando cumple ciertos parámetros de regulares; sin embargo, la extrapolación al prematuro debe ser cuidadosa, debido a que sus requerimientos proteicos, minerales y energéticos son mayores y su margen de error nutricional es menor (Embleton et al., 2023a; Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

7.3 Impacto en crecimiento

El crecimiento del recién nacido prematuro se evalúa mediante ganancia de peso, incremento de longitud, aumento del perímetro cefálico. Estos indicadores no son equivalentes entre sí, por ejemplo, el peso puede evidenciar cambios hídricos o acumulación de grasa, la longitud se relaciona con crecimiento lineal y masa magra, y el perímetro cefálico funciona como marcador indirecto del crecimiento cerebral. Por tal motivo, una estrategia nutricional adecuada debe mejorar los tres parámetros sin favorecer un crecimiento desproporcionado o de baja calidad (Bala et al., 2024).

Los estudios actuales mencionan que la fortificación de la leche humana mejora el crecimiento intrahospitalario en prematuros cuando se optimiza el aporte de proteínas. La revisión sistemática de Contreras-Chova et al. (2024) menciona estrategias de fortificación y destaca que la fortificación individualizada es una respuesta a las limitaciones de los esquemas estándar, porque la composición de la leche humana varía entre madres y cambia con el tiempo. Complementariamente Yang et al. (2024) señala que la fortificación estándar mejora el crecimiento frente a la leche no fortificada, pero puede dejar a algunos prematuros por debajo de los requerimientos de proteína, energía y relación proteína/energía (Contreras Chova et al., 2024; J. Yang et al., 2024).

Con relación de las fórmulas vegetales, la evidencia científica en prematuros es limitada. La mayor parte de la evidencia viene de data sobre fórmulas de soya en lactantes a término o de ciertas situaciones clínicas específicas como alergia a la proteína de la leche de vaca, no de prematuros con muy bajo peso. Por tal motivo, no es metodológicamente correcto extrapolar equivalencia entre formula vegetal y leche humana fortificada en crecimiento de prematuros especialmente en peso, longitud, perímetro cefálico, restricción del crecimiento extrauterino (Leandro da Cruz et al., 2026; Vandenplas, Hegar, et al., 2021; Verduci et al., 2020; Westmark, 2017).

7.4 Impacto en estado nutricional

El estado nutricional del recién nacido prematuro no debe evaluarse solamente por el peso alcanzado, sino por el equilibrio entre ingesta, absorción, utilización metabólica, calidad del crecimiento. El balance proteico es un componente central, por lo que un aporte de proteínas insuficiente conduce a catabolismo, pérdida de masa magra y restricción del crecimiento extrauterino. La leche humana fortificada con proteína animal permite incrementar la densidad proteica sin aumentar el volumen administrado para lograr una buena tolerancia en prematuros (Embleton et al., 2023b).

La composición corporal es otro punto clave; un crecimiento adecuado nutricionalmente favorece el desarrollo de masa libre de grasa, crecimiento lineal y perímetro cefálico. Toma importancia la fortificación individualizada porque permite ajustar un aporte real de proteínas y energía según la composición de la leche humana y necesidades del paciente. La EMBA menciona que la fortificación estándar, aunque es mayoritariamente utilizada, puede llegar a ser insuficiente para algunos prematuros de muy bajo peso, lo que se promueven estrategias nutricionales individualizadas (fortificación ajustada o dirigida) (Arslanoglu et al., 2019; J. Yang et al., 2024).

Con respecto a las fórmulas de proteína vegetal, el estado nutricional se puede afectar por una menor biodisponibilidad de ciertos aminoácidos y minerales. La presencia de fitatos en la soya reduce la absorción de calcio, fosforo, hierro y zinc por lo que estos minerales necesitan fortificación adicional. Por lo tanto, en los prematuros donde la mineralización ósea y crecimiento lineal son aspectos críticos, esta limitación mencionada se debe considerar al

realizar una comparación con la fortificación basada en proteínas animales (Hettinga et al., 2025; Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

7.5 Tolerancia alimentaria

En recién nacidos prematuros la tolerancia alimentaria va en dependencia de la madurez gastrointestinal, el tipo de leche consumida, la osmolaridad, la fuente proteica, velocidad de avance de la alimentación enteral. La intolerancia alimentaria se manifiesta con distensión abdominal, vomito, residuo gástrico aumentado, retraso en alimentación enteral completa o suspensión temporal de tomas. Esta sintomatología es relevante porque prolongan la nutrición parenteral y aumenta el riesgo de infecciones asociadas al cateter (N. Wang et al., 2022).

La leche humana tiene ventajas sobre las fórmulas ya que posee oligosacáridos, inmunoglobulinas, enzimas y factores bioactivos que favorece maduración intestinal y desarrollo de microbiota protectora, por lo que la fortificación busca el objetivo específico de mantener estos beneficios mientras se corrigen los déficits de proteínas, calcio, fosforo y energía. La ESPGHAN recomienda en su guía priorizar leche materna propia de la madre, y cuando no esté disponible, leche humana donada fortificada para prematuros de alto riesgo; lo que refuerza la recomendación que la leche humana es el pilar nutricional del prematuro siempre que sea posible (Embleton et al., 2023a).

8. Complicaciones asociadas a la alimentación

8.1 Intolerancia alimentaria

La intolerancia alimentaria es una complicación prevalente en prematuros y refleja la interacción entre inmadurez gastrointestinal, composición de la dieta y el estado clínico del neonato. Un recién nacido prematuro con mala tolerancia puede recibir un menor volumen enteral, mayor nutrición parenteral y menor aporte proteico efectivo, exponiendo a una modificación real a la estrategia nutricional (Association et al., 2024).

La fortificación de la leche humana puede aumentar la osmolaridad y carga nutricional, pero usada bajo protocolos adecuados no demuestra que incrementa los eventos gastrointestinales mayores. Por tal motivo la vigilancia clínica debe incluir síntomas como distensión, residuo

gástrico, vómitos, ritmo de progresión de la alimentación y días hasta nutrición enteral completa (Meiliana et al., 2024; Moreira et al., 2023).

8.2 Enterocolitis necrosante (NEC)

Es una complicación grave, multifactorial y potencialmente mortal en el recién nacido prematuro. La NEC está asociada con la inmadurez intestinal, disbiosis, inflamación, hipoperfusión y exposición alimentaria. Estudios señalan que la leche humana reduce el riesgo de NEC frente al uso de fórmulas. Según la revisión de Cochrane de Quigley et al. (2024) donde se evaluó leche humana donada frente a fórmula para prevenir NEC y complicaciones asociadas en lactantes muy prematuros o de muy bajo peso evidencio que la leche donada tuvo mayor reducción de NEC en comparación a los lactantes prematuros alimentados con formula (Maria Quigley, 2024).

Cuando el recién nacido prematuro recibe leche humana fortificada, conserva una matriz bioactiva protectora, sin embargo, las fórmulas donde se incluyen las vegetales, no producen completamente los efectos inmunológicos y microbiológicos de la leche humana. Los estudios sobre proteína vegetal y NEC en recién nacidos prematuros es insuficiente (Embleton et al., 2023a).

8.3 Alergias alimentarias

Las alergias alimentarias en lactantes vienen dadas principalmente por proteínas de la dieta. En los recién nacidos a término, la fórmula de soya se podría utilizar en casos particulares como alergia a proteína de la leche de vaca, en especial en mayores de seis meses y cuando no existen cuadro no IgE mediados severos. Sin embargo, en prematuros su indicación es más restringida por su inmadurez inmunológica, permeabilidad intestinal y ausencia de evidencia sobre seguridad y crecimiento (Acharyya & Mukhopadhyay, 2025).

El estudio de Verduci et al. (2020) analizo el uso de fórmulas de soya en alergia a la proteína de la leche de vaca y señalo que su uso debe individualizarse, por el riesgo de reactividad o intolerancia concomitante (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021; Verduci et al., 2020).

8.4 Complicaciones metabólicas

Las complicaciones asociadas al proceso de alimentación nutricional en prematuros incluyen alteraciones del balance proteico, sobrecarga renal de solutos, acidosis metabólica, alteraciones electrolíticas, enfermedad metabólica ósea y deficiencias de micronutrientes. El riesgo es aún mayor cuando la estrategia nutricional implementada no logra equilibrar proteína, energía y minerales (Embleton et al., 2023a).

Las fórmulas de soya poseen una limitación en el metabolismo mineral por la presencia de fitatos y menor biodisponibilidad de minerales. Esta preocupación es importante en prematuros por el riesgo de enfermedad metabólica ósea. Estudios sobre enfermedad metabólica ósea del prematuro identifican la nutrición y la biodisponibilidad mineral como factores críticos para prevención y seguimiento (Kakatsaki et al., 2025).

8.5 Seguridad nutricional

La evidencia actual respalda la leche humana fortificada como estrategia prioritaria en prematuros. Las proteínas vegetales pueden tener indicaciones en lactantes seleccionados, pero su uso rutinario en prematuros no cuenta con respaldo suficiente. Por tanto, desde una perspectiva de seguridad nutricional, la fórmula vegetal debe considerarse una alternativa excepcional y no una sustitución equivalente de la leche humana fortificada con proteína animal (Hettinga et al., 2025).

9. Evaluación del crecimiento y estado nutricional

9.1 Indicadores antropométricos

Los indicadores antropométricos del prematuro son peso, longitud, perímetro cefálico. El peso es sensible a cambios nutricionales rápidos, pero pueden verse modificados por hidratación, edema o enfermedad aguda. La longitud refleja el crecimiento esquelético y masa magra, considerado un indicador de crecimiento de mayor relevancia clínica. El perímetro cefálico está asociado indirectamente con crecimiento cerebral y neurodesarrollo (Embleton et al., 2023a).

9.2 Curvas de crecimiento (Fenton, INTERGROWTH)

Las curvas de Fenton son utilizadas para monitorizar el crecimiento en los recién nacidos prematuros menores de 37 semanas. Fenton y Kim actualizaron estas curvas para peso,

longitud, perímetro cefálico, ayudando a tener un mejor seguimiento clínico según edad gestacional y seco (Fenton & Kim, 2013).

Las curvas INTERGROWTH-21st se desarrollaron como un estándar postnatal para prematuros en condiciones óptimas de salud. Estas curvas permiten evaluar el crecimiento postnatal esperado y se diferencian con las curvas de Fenton porque a más de buscar aproximar el crecimiento intrauterino, describen trayectorias postnatales saludables en prematuros seleccionados (Villar et al., 2015).

La elección de la curva modifica la prevalencia estimada de restricción de crecimiento extrauterino. Por tal motivo, en una revisión sistemática es necesario registrar qué estándar utilizó cada estudio, si reportó percentiles o z-scores, y si ajustó por edad gestacional o edad corregida.

9.3 Evaluación nutricional integral

Para la evaluación nutricional integral se combinan múltiples indicadores antropométricos, bioquímicos, clínicos y dietéticos. En general se incluyen peso, longitud y perímetro cefálico, incluir ingesta proteica total, energía total, relación proteína/energía, tipo de leche, tipo de fortificante, días hasta alimentación enteral completa, tolerancia gastrointestinal y presencia de complicaciones.

Dentro de los marcadores bioquímicos se incluyen nitrógeno ureico en sangre, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, albumina o prealbúmina, electrolitos y función renal. Esto permite diferenciar entre crecimiento cuantitativo o cualitativo (Chen et al., 2025b).

9.4 Seguimiento longitudinal

Permite determinar si los cambios observados durante la hospitalización se mantienen después del alta y se traducen en mejores resultados de neurodesarrollo, composición corporal y salud metabólica. La mayoría de la evidencia se centra más en desenlaces intrahospitalarios; sin embargo, el efecto de la nutrición temprana puede verse reflejada en la infancia y vida adulta (Embleton et al., 2023a).

El seguimiento longitudinal es de importancia ya que la fuente proteica puede influir no solo en el crecimiento del prematuro, sino también en masa magra, mineralización ósea, tolerancia

alimentaria, riesgo metabólico posterior. En la actualidad hay una falta de estudios longitudinales comparativos entre proteínas animales y vegetales en prematuros lo que constituye una brecha limitante para el tratamiento nutricional (Association et al., 2024; Embleton et al., 2023a; Sanchez-Holgado et al., 2025).

10. Enfoques actuales y tendencias

10.1 Nutrición neonatal moderna

La nutrición neonatal moderna tiene el objetivo de prevenir el déficit nutricional desde los primeros días, favorecer nutrición enteral temprana, priorizar leche humana, fortificar de forma adecuada y reducir complicaciones asociada a nutrición parenteral prolongada. La ESPGHAN menciona que el manejo del prematuro debe ser adaptado a edad gestacional, peso, estabilidad clínica, disponibilidad de leche humana, objetivos de crecimiento (Embleton et al., 2023a).

10.2 Nutrición personalizada

La nutrición personalizada no reconoce a los prematuros como una población homogénea. Un lactante de 26 semanas y 800gr no posee las mismas necesidades que un prematuro tardío de 34 semanas. La morbilidad, tolerancia digestiva, tipo de leche, crecimiento previo y disponibilidad de fortificantes modifican la intervención nutricional

10.3 Fortificación individualizada

La fortificación individualizada tiene dos modalidades: fortificación ajustable, basada en marcadores metabólicos como nitrógeno ureico, fortificación dirigida, basada en análisis de macronutrientes de la leche humana. Yang et al. (2024) menciona que estas estrategias surgen porque la fortificación estándar tiene una composición estable de la leche humana, lo cual no siempre ocurre (J. Yang et al., 2024).

La revisión sistemática de Contreras-Chova et al. (2024) muestra que las estrategias de fortificación continúan evolucionando, aunque persisten diferencias metodológicas importantes entre estudios. Por ello, la fortificación individualizada representa una línea prometedora, pero aún requiere mayor estandarización, evaluación de costos y seguimiento a largo plazo (Contreras Chova et al., 2024).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Organización Mundial de la Salud a nivel mundial menciona que la prematuridad es un problema de salud pública donde se estima que 13.4 millones de neonatos son pretérmino (antes de las 37 semanas de gestación) en el año 2020 y que las complicaciones asociadas explicaron aproximadamente 900.000 muertes en individuos menores de 5 años en el año 2019; además, la tasa varía según los países del 4% al 16%. Este grupo de individuos presenta una alta tasa de desnutrición, alteración del neurodesarrollo, restricción del crecimiento postnatal. (Pan American Health Organization, 2023; Peila et al., 2020)

Le leche humana es el estándar nutricional por sus componentes bioactivos y beneficios clínicos para los neonatos; sin embargo, en el neonato prematuro los requerimientos nutricionales proteicos y energéticos son superiores y en la mayoría de los casos la leche humana no fortificada no suele ser suficiente para alcanzar los requerimientos energéticos y proteicos necesarios sin aumentar el volumen de leche hasta valores poco tolerables. Diversos estudios mencionan que para acercarse a las ingestas proteicas recomendadas de 4gr/kg/día el volumen de leche humana sería difícil de sostener clínicamente, por lo que normalmente en las áreas de cuidados intensivos neonatales se utiliza la fortificación como intervención central. (Brown et al., 2016; Fusch et al., 2021)

La fortificación de la leche humana se basa en la fortificación mediante multinutrientes que pueden ser de origen animal (derivados de la leche bovina) u otras fuentes, con el objetivo central de alcanzar los requerimientos nutricionales de los neonatos y así mejorar los parámetros de crecimiento como peso, talla, perímetro cefálico. Aún existen incertidumbres sobre los desenlaces clínicos durante la alimentación como reacciones adversas, complicaciones y los posibles resultados luego del alta debido a que la evidencia científica es limitada. Paralelamente, han surgido alternativas basadas en proteínas vegetales, que se presentan como opciones hipoalergénicas, accesibles y potencialmente sostenibles. No obstante, su digestibilidad, perfil aminoacídico y efecto en la maduración intestinal del prematuro continúan siendo motivo de debate. Las comparaciones entre fortificantes animales y vegetales reportan resultados heterogéneos, especialmente en variables críticas como la ganancia ponderal, el crecimiento lineal y la tolerancia digestiva. (Brown et al., 2016; Fabrizio et al., 2020)

Adicionalmente, se ha señalado que la Academia Americana de Pediatría no recomienda fórmulas de soya en prematuros por mayor riesgo de osteopenia (Westmark, 2017). Los desenlaces (estado nutricional y crecimiento) se operacionalizan mediante ganancia de peso (g/kg/día), incremento de longitud y perímetro cefálico, z-scores y presencia de EUGR, entidad con criterios variables que influyen en la comparabilidad de resultados (Peila et al., 2020).

A nivel de Latinoamérica y el Caribe según la Organización Panamericana de la Salud se reporta que, en la Región de las Américas, aproximadamente 1 de cada 10 nacimientos son pretérmino, representando a más de 1 millón de recién nacidos prematuros cada año; además, se advierte que las tasas no han cambiado sustancialmente en los últimos 10 años y por consiguiente las complicaciones asociadas a prematuridad continúan siendo una causa de muerte y discapacidad infantil. (Ohuma et al., 2023c; Pan American Health Organization, 2023).

En Ecuador, segundo el último censo realizado por el INEC en el 2020, el informe nacional de nacidos vivos y defunciones fetales, se describen proporciones de nacimientos pretérmino por región: Sierra 12.7%, Costa 12.0%, Amazonia 13.9%, Insular 10,7%; y, de forma concordante con la vulnerabilidad nutricional perinatal, los porcentajes de bajo peso al nacer (<2500gr) de 8.6% Sierra, 9.2% Costa, 10.3 % Amazonia y 8,7 Insular. (INEC, 2020).

La falta de consenso científico, la variabilidad entre estudios, y la limitada disponibilidad de ensayos en prematuros hacen que la elección del tipo de fortificación siga siendo un desafío clínico. Si este problema no se aborda adecuadamente, los neonatos prematuros pueden enfrentar un mayor riesgo de déficit nutricional temprano, afectando su crecimiento, su desarrollo neurológico posterior y aumentando la incidencia de complicaciones como enterocolitis necrosante, sepsis y hospitalizaciones prolongadas. (Fabrizio et al., 2020; Pan American Health Organization, 2023).

Por ello, resulta pertinente y necesario sintetizar de manera rigurosa la evidencia reciente, comparando los efectos de la fortificación con proteínas animales y fórmulas basadas en proteínas vegetales, a fin de ofrecer una base sólida para la toma de decisiones clínicas y la formulación de políticas nutricionales neonatales.

FORMULACION DEL PROBLEMA

¿En lactantes prematuros, la fortificación de la leche humana con proteína de origen animal, en comparación con el uso de fórmulas basadas en proteína vegetal, se asocia con mejores desenlaces de estado nutricional y crecimiento durante la hospitalización y/o el seguimiento post alta?

SISTEMATIZACION DEL PROBLEMA

1. ¿Cuál es la composición nutricional de la leche materna y de las fórmulas basadas en proteína vegetal, y cómo contribuyen estos componentes al crecimiento y desarrollo del lactante prematuro?
2. ¿Qué propiedades funcionales y cuál es el aporte nutricional de las proteínas de origen animal empleadas en la fortificación de la leche humana, y cómo influyen en los requerimientos nutricionales del lactante prematuro?
3. ¿Existen diferencias significativas en el crecimiento físico, la tolerancia alimentaria y el estado nutricional de los lactantes prematuros que reciben leche humana fortificada con proteína animal versus aquellos que reciben fórmulas basadas en proteína vegetal?
4. ¿Qué efectos adversos o complicaciones se reportan en lactantes prematuros alimentados con leche fortificada con proteína animal en comparación con los que reciben fórmulas de proteína vegetal?

OBJETIVO GENERAL

Comparar los efectos de la fortificación de la leche humana con proteína de origen animal con fórmulas basadas en proteína vegetal en el estado nutricional y el crecimiento de lactantes prematuros.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir la composición nutricional de la leche materna fortificada con proteína animal, formulas con proteína vegetal y su importancia en el crecimiento del lactante prematuro.
2. Analizar las propiedades y aporte nutricional de las proteínas animales utilizadas en la fortificación de la leche humana y su impacto en el lactante prematuro
3. Comparar los efectos de la fortificación de la leche humana con proteína animal y las fórmulas de proteína vegetal sobre el crecimiento, tolerancia alimentaria, estado nutricional.
4. Evaluar los efectos adversos y complicaciones de la fortificación de le leche humana con proteína animal y las fórmulas de proteína vegetal sobre los lactantes prematuros.

ALCANCE DE LA INVESTIGACION

El alcance de esta investigación se centra en el análisis de la evidencia científica sobre la fortificación de la leche humana con proteína de origen animal frente a formulas basadas en proteína de origen vegetal en lactantes prematuros. Se evaluarán efectos sobre crecimiento (peso, talla, perímetro cefálico), estado nutricional, tolerancia digestiva y eventos adversos.

OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Tipo	Definición conceptual	Definición operacional (cómo se medirá)	Indicadores / Unidades	Escala
Fortificación con proteína animal	Independiente	Aporte proteico adicional a leche humana mediante fuentes animales (derivados lácteos) para cubrir requerimientos del prematuro	Estudios donde el grupo recibe leche humana + fortificador/proteína de origen animal (multicomponente o modular)	Tipo de fortificante ; dosis proteína (g/100 ml o g/día); método (estándar/dirigida)	Categorica nominal
Fortificación con proteína vegetal	Independiente	Alimentación enteral basada en proteína vegetal (principalmente soya) como fuente proteica principal	Estudios donde el grupo recibe fórmula de proteína vegetal (soya u otra), como dieta principal o comparador	Tipo de fórmula; proteína total (g/100 ml); energía (kcal/100 ml)	Categorica nominal
Crecimiento ponderal	Dependiente	Incremento del peso corporal durante hospitalización/s eguimiento	Extraer el resultado reportado: ganancia de peso media y dispersión, o cambio z-score	g/día; g/kg/día; Δz peso; peso al alta	Continua
Crecimiento lineal	Dependiente	Incremento de longitud/talla en el periodo neonatal	Extraer tasa o cambio en longitud/z-score	cm/semana ; Δz longitud; longitud al alta	Continua
Crecimiento Craneal	Dependiente	Incremento del perímetro cefálico	Extraer tasa o cambio en PC/z-score	cm/semana ; Δz PC; PC al alta	Continua
Estado nutricional: Restricción del crecimiento extrauterino	Dependiente	Restricción del crecimiento extrauterino al alta	Registrar definición usada por cada estudio y prevalencia por grupo	% EUGR por grupo; criterio (z < -1/-2 u otro)	Categorica dicotómica (sí/no) o

					proporcional
Ingesta proteica total	Dependiente/intermedia (secundaria)	Proteína realmente recibida que determina crecimiento	Extraer promedio de proteína total por kg/día, si está reportado	g/kg/día	Continua
Ingesta energética total	Dependiente/intermedia (secundaria)	Energía recibida asociada a crecimiento	Extraer kcal/kg/día	kcal/kg/día	Continua
Tolerancia gastrointestinal	Dependiente (secundaria)	Capacidad de tolerar alimentación enteral sin interrupciones significativas	Extraer: residuo/vómito/ distensión (si reporta), días a alimentación plena, interrupciones	Días a enteral plena; N° interrupciones; % intolerancia	Continua / dicotómica
NEC (enterocolitis necrosante)	Dependiente (seguridad)	Complicación intestinal grave en prematuros asociada a alimentación y microbiota	Extraer incidencia global y por estadio (si reportado)	% NEC; Bell $\geq$ II	Dicotómica / proporcional
Sepsis	Confusión / resultado secundario	Infección sistémica que afecta crecimiento y prolonga hospitalización	Extraer incidencia y definición (confirmada/clínica)	% sepsis	Dicotómica / proporcional
Edad gestacional	Confusión / modificadora	Madurez del prematuro; condiciona requerimientos y crecimiento	Extraer EG media ($\pm$ DE) o mediana (RIQ) y rangos	Semanas	Continua
Peso al nacer / categorías (VLBW/ELBW)	Confusión / modificadora	Severidad biológica al nacimiento	Extraer peso al nacer y proporción VLBW/ELBW	g; % <1500g; % <1000g	Continua / categórica
SGA/IUGR	Confusión / modificadora	Restricción prenatal; condiciona catch-up y respuesta a proteína	Extraer definición y prevalencia por grupo	% SGA; criterio percentil	Dicotómica / proporcional
Tipo de leche humana	Confusión	Diferencias en composición,	Extraer proporción y tratamiento	% leche donada;	Categórica

(materna vs donada)		procesamiento y bioactividad	(pasteurizada /no)	pasteurización (sí/no)	
Inicio de fortificación	Confusión / modificadora	Momento de inicio puede alterar tolerancia y crecimiento	Extraer criterio y día de inicio	Día de vida; “temprana/tardía”	Continua / categórica
Tipo de fortificación (estándar/ajustada/dirigida)	Modificadora	Personalización del aporte modifica resultados	Codificar estrategia utilizada	Estándar vs ajustada vs dirigida	Categórica
Nutrición parenteral	Confusión	Aporte parenteral impacta crecimiento y balance proteico	Extraer días de NPT y proteína/energía si reporta	Días NPT; g/kg/d proteína parenteral	Continua
Severidad clínica (ventilación, score)	Confusión	Enfermedad más grave reduce crecimiento y condiciona elección de dieta	Extraer ventilación (sí/no), días, o score (SNAPPE-II)	Días ventilación ; puntaje	Continua / dicotómica

Elaborado por: Ricardo Morocho

HIPOTESIS GENERAL

H1 La fortificación de la leche humana con proteína de origen animal brinda mejores resultados sobre el estado nutricional y crecimiento en los lactantes prematuros en comparación con fórmulas basadas en proteína vegetal.

H0 No existen diferencias significativas sobre el estado nutricional y crecimiento en los lactantes prematuros entre la fortificación de la de leche humana con proteína de origen animal y el uso de fórmulas basadas en proteína vegetal.

HIPOTESIS ESPECIFICAS

1. La composición nutricional de la leche materna fortificada con proteína de origen animal posee un mayor aporte de proteínas de alto valor biológico, aminoácidos esenciales y biodisponibilidad de nutrición en comparación con fórmulas basadas en proteína de origen vegetal.
2. Las proteínas de origen animal para la fortificación de la leche humana presentan una mejor calidad nutricional que las fórmulas basadas en proteína vegetal, generando un impacto positivo en crecimiento y desarrollo del lactante prematuro.
3. Los lactantes prematuros alimentados con leche humana fortificada con proteínas de origen animal presentan mayor ganancia de peso, mejor crecimiento lineal y un mejor estado nutricional, mayor tolerancia alimentaria comparado con los alimentos con fórmulas basadas en proteína vegetal.
4. La fortificación de la leche humana con proteína de origen animal está asociada con una menor incidencia de efectos adversos y complicaciones en comparación con las fórmulas basadas en proteína vegetal en lactantes prematuros

METODOLOGIA

1. Diseño del estudio

El presente trabajo corresponde a una investigación documental, cualitativa, diseño de revisión sistemática de la literatura orientada a identificar, evaluar y sintetizar la evidencia científica disponible sobre la fortificación de la leche humana con proteína de origen vegetal y su efecto sobre el estado nutricional y el crecimiento de lactantes prematuros.

La revisión se adhirió a las directrices de la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systemic Reviews and Meta-Analyses) para garantizar un proceso transparente y riguroso.

2. Protocolo y PICOS

El protocolo fue elaborado por el investigador, definiendo de manera anticipada la pregunta PICOS, la estrategia de búsqueda y los criterios de elegibilidad. El protocolo no fue registrado en una base pública (p. ej., PROSPERO), lo cual se reconoce explícitamente como una limitación metodológica del estudio.

Tabla 1.

Estrategia PICOS

Componente	Definición operacional en esta revisión
P – Población	Lactantes prematuros (< 37 semanas de gestación al nacer), incluyendo prematuros de muy bajo peso al nacer (VLBW), hospitalizados en UCIN o en seguimiento post-alta.
I – Intervención	Fortificación de la leche humana (propia o donada) con proteína de origen animal: fortificantes multicomponente en polvo o líquidos derivados de leche bovina, fortificación estándar, ajustada (dirigida) o individualizada, y fortificantes derivados de leche humana.
C – Comparación	Fórmulas o suplementos basados en proteína de origen vegetal (soya, arroz hidrolizado, almendra/trigo sarraceno) o, según el desenlace, fortificación estándar frente a individualizada, o fortificante bovino frente a humano.
O–Desenlaces (Outcomes)	Primarios: ganancia ponderal (g/kg/día), crecimiento lineal (cm/semana), perímetro cefálico (cm/semana), z-scores de crecimiento. Secundarios: balance/marcadores bioquímicos proteicos, composición corporal, tolerancia alimentaria, enterocolitis necrosante (NEC), sepsis y otras complicaciones.

S – Diseño de estudio	Revisiones sistemáticas y metaanálisis (incluyendo metaanálisis en red), ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, publicados en revistas científicas sometidas a revisión.
------------------------------	--

Fuente: Investigador

Pregunta de investigación: ¿En lactantes prematuros (P), la fortificación de la leche humana con proteína de origen animal (I), en comparación con fórmulas o fortificantes basados en proteína vegetal (C), se asocia con mejores desenlaces (O) de crecimiento y estado nutricional, según la evidencia disponible en revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y estudios observacionales (S)?

3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se realizó una búsqueda exhaustiva en ocho bases de datos: PubMed, Scopus, Web of Science, Scielo, Cochrane Library, Google Scholar, ResearchGate, UpToDate, sobre estudios relevantes sobre fortificación de la leche humana con proteína animal versus fórmulas de proteína vegetal en el estado nutricional y crecimiento de lactantes prematuros publicados entre enero de 2020 y junio 2026, en inglés o español, con acceso a texto completo gratuito. La estrategia de búsqueda incorporo descriptores de la Biblioteca Nacional de Medicina (MeSH) con operadores booleanos adaptando la sintaxis a cada base de datos:

PubMed: (("Infant, Premature"[MeSH] OR "preterm infant*") AND ("Milk, Human"[MeSH] OR "human milk fortification") AND ("animal protein*" OR "bovine protein*") AND ("plant protein*" OR "soy protein formula*") AND ("growth"[MeSH] OR "nutritional status"[MeSH]))

Web of Science: TS: ("preterm infant*" OR "premature newborn*") AND TS= ("human milk fortification" OR "breast milk fortifier*") AND TS= ("animal protein" OR "plant protein" OR "soy protein")

Cochrane Library: tw:(preterm OR premature) AND tw:("human milk fortifier") AND tw:(protein) in Trials and Reviews

Los registros se exportaron a un gestor de referencias (Mendeley).

4. Criterios de elegibilidad

Excepción declarada al criterio temporal: dos estudios inicialmente considerados en la matriz de evidencia no se ajustaban al rango 2020–2026 (Moya et al., 2012; Arslanoglu et al., 2019). Se aplicó el siguiente criterio de resolución, siguiendo la práctica metodológica de búsqueda complementaria por citas ("snowballing"), reconocida explícitamente en la plantilla oficial PRISMA 2020 mediante la vía de "identificación por otros métodos":

Moya et al. (2012) se mantiene en la matriz de evidencia como excepción justificada, incorporado mediante revisión manual de referencias citadas por los estudios recuperados (snowballing), debido a que aporta un desenlace específico (marcadores bioquímicos de exposición proteica con fortificante líquido de alta concentración) no cubierto por ningún estudio del período 2020–2026 identificado en la búsqueda sistemática. Esta inclusión se declara de forma explícita como una decisión metodológica deliberada, documentada en el diagrama de flujo más adelante, y no como un incumplimiento no declarado del criterio de fecha.

Arslanoglu et al. (2019) se reclasifica como fuente de apoyo contextual y se excluye de la matriz formal de evidencia y de la evaluación de riesgo de sesgo, tanto por no ajustarse al rango temporal como por no constituir una revisión sistemática con protocolo, búsqueda reproducible y evaluación de riesgo de sesgo de fuentes primarias (es un documento de recomendaciones de la European Milk Bank Association). Se conserva su citación únicamente en el marco teórico.

Tras eliminar los estudios y duplicados, el proceso de selección de estudios se llevó a cabo en dos etapas. En primer lugar, el autor revisó de forma independiente los títulos y resúmenes para evaluar su relevancia. En caso de dudas, se consultó a un segundo revisor para resolver alguna incógnita. Los estudios que superaron esta selección inicial fueron sometidos a una revisión del texto completo según los criterios de inclusión y exclusión ya establecidos.

Criterios de inclusión

- Estudios en lactantes prematuros (< 37 semanas de gestación), incluyendo subgrupos VLBW/ELBW.
- Revisiones sistemáticas, metaanálisis (incluyendo metaanálisis en red) y ensayos clínicos aleatorizados.

- Estudios observacionales con grupo comparador que reporten desenlaces de crecimiento, estado nutricional o composición corporal.
- Estudios que evalúen fortificación de leche humana con proteína animal, comparación estándar/individualizada, o fortificante humano/bovino, u fórmulas de proteína vegetal en población pediátrica con datos extrapolables.
- Publicados entre 2020 y 2026, en inglés o español, con texto completo disponible.
- Publicados en revistas científicas sometidas a revisión por pares.

Criterios de exclusión

- Estudios en modelos animales o in vitro.
- Preprints o manuscritos no sometidos a revisión por pares.
- Protocolos de estudio sin resultados de desenlace disponibles.
- Estudios exclusivamente en lactantes a término sin datos extrapolables a prematuros.
- Cartas al editor, editoriales u opiniones sin datos primarios.
- Estudios duplicados o que reporten la misma cohorte en más de una publicación (se retuvo la de seguimiento más completo).

Nota metodológica: la aplicación estricta de estos criterios excluye del análisis cuantitativo/cualitativo principal a un estudio en modelo animal (lechones) y a un preprint no revisado por pares que habían sido referenciados en el análisis exploratorio inicial; ambos se mantienen citados en el texto únicamente como antecedentes contextuales, no como evidencia primaria de la síntesis.

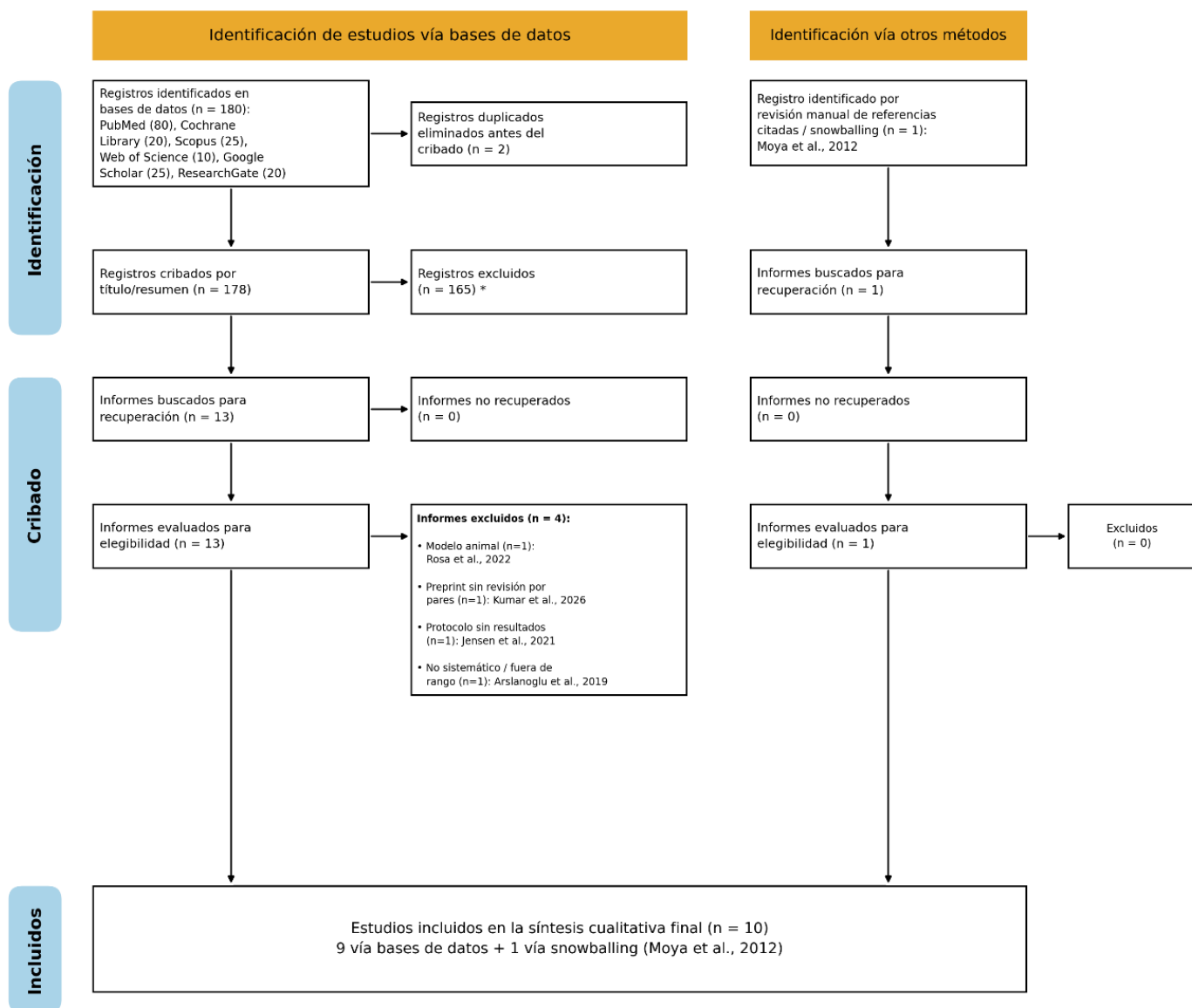
5. Proceso de selección de estudios

La selección de los estudios se realizó de manera independiente por el investigador, siguiendo las cuatro fases de PRISMA 2020 que son: Identificación, cribado, elegibilidad, inclusión, en la cual se añadió un segundo revisor en caso de alguna duda para poder llegar a un consenso.

6. Diagrama de Flujo PRISMA 2020

Gráfico 1.

Diagrama de Flujo PRISMA



* Cifra derivada por diferencia aritmética (178 – 13); no verificada contra un registro real de cribado — reemplazar por el dato exacto del proceso de selección.

Fuente: Investigador

Tabla 2:*Identificación de estudios mediante base de datos*

Fase	Detalle	n
Identificación	Registros identificados en bases de datos (PubMed, Cochrane, Scopus, Web of Science, Google Scholar, ResearchGate), filtrados por rango de publicación 2020–2026	180
Identificación	Duplicados eliminados antes del cribado	2
Cribado	Registros cribados por título/resumen	178
Cribado	Registros excluidos (no cumplen PICOS)	164
Elegibilidad	Informes evaluados a texto completo	13
Elegibilidad	Informes no recuperados	0
Elegibilidad	Excluidos con motivo: modelo animal (1) — Rosa et al., 2022; preprint sin revisión por pares (1) — Kumar et al., 2026; protocolo sin resultados de desenlace (1) — Jensen et al., 2021; documento de recomendaciones no sistemático y fuera de rango temporal (1) — Arslanoglu et al., 2019	4
Inclusión (vía BD)	Estudios incluidos	9

Fuente: Investigador

Tabla 3:*Identificación por otros métodos (snowballing)*

Fase	Detalle	n
Identificación	Registro adicional identificado por revisión manual de referencias citadas (snowballing): Moya et al., 2012 — excepción justificada al criterio temporal (sección 5)	1
Elegibilidad	Evaluated a texto completo	1
Elegibilidad	Excluidos	0
Inclusión (vía snowballing)	Estudios incluidos	1

Fuente: Investigador

En su totalidad se incluyeron en la síntesis cualitativa final (ambas vías): 10 estudios (9 identificados mediante base de datos y 1 mediante snowballing).

Los cuatro informes excluidos en la fase elegibilidad de la vía de base de datos (Rosa et al., 2022; Kumar et al.; 2026; Jensen et al., 2021; Arslanoglu et al., 2019) se citan en el marco teórico y la discusión únicamente como antecedentes o justificación metodológica, y no forman parte de la matriz de evidencia ni de la evaluación de riesgo de sesgo.

7. Estudios incluidos y extracción de datos.

De cada estudio incluido se extrajeron: autor/año, diseño, población e intervención, desenlaces evaluados, y hallazgos principales:

Tabla 4:

Análisis de los estudios incluidos

Autor / año	Diseño	Herramienta de RoB aplicada
Amissah, Brown & Harding, 2020	Revisión sistemática Cochrane	AMSTAR-2
Fabrizio et al., 2020	Revisión sistemática Cochrane	AMSTAR-2
Campbell-Yeo et al., 2025	Revisión sistemática y metaanálisis en red	AMSTAR-2
Reyes, Paul & Ferry, 2025	Revisión sistemática y metaanálisis	AMSTAR-2
Saad et al., 2025	Revisión sistemática	AMSTAR-2
Quan et al., 2020 (con seguimiento Quan et al., 2026)	Ensayo clínico aleatorizado	RoB 2.0
Berrington et al., 2024/2025	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	RoB 2.0
Moya et al., 2012	Ensayo clínico aleatorizado	RoB 2.0
Cardoso et al., 2023	Estudio observacional (cohorte)	ROBINS-I
Vandenplas et al., 2021	Revisión narrativa	No aplica RoB formal (evidencia de apoyo contextual)

Fuente: Investigador

Nota: Arslanoglu et al. (2019) se excluyó de esta matriz por la razón expuesta en criterios de elegibilidad (documento de recomendaciones no sistemática y fuera del rango temporal 2020 – 2026); se conserva únicamente como cita de apoyo en el marco teórico. Moya et al. (2012) se conserva mediante la vía de identificación por snowballing, declarada en la sección de criterios de elegibilidad y en el diagrama de flujo.

8. Evaluación del riesgo de sesgo

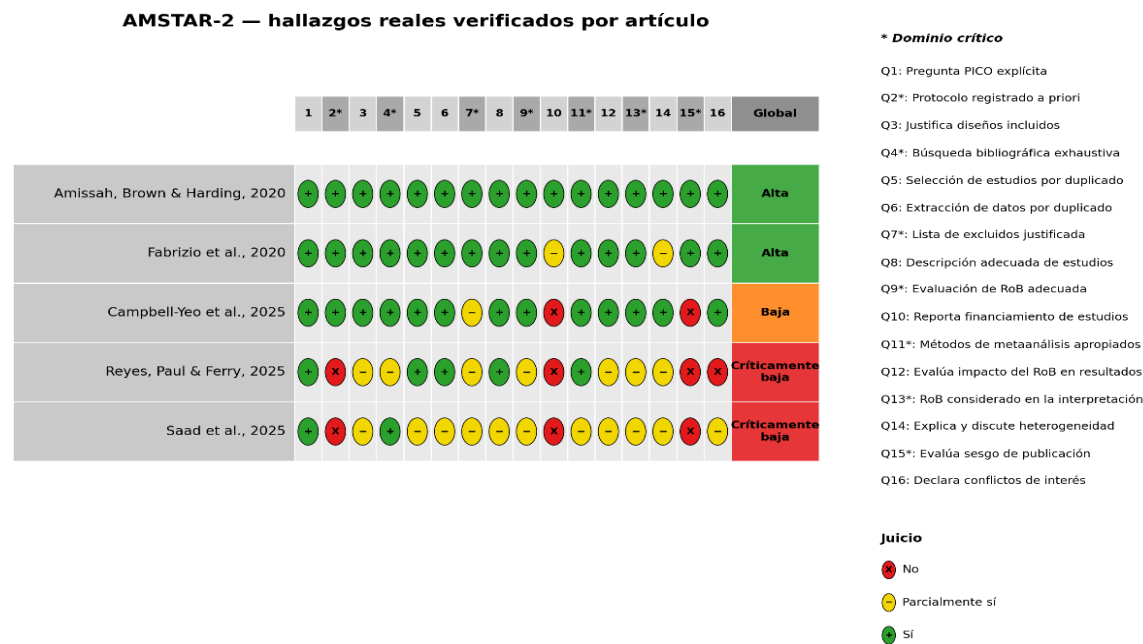
Se aplicaron herramientas específicas de riesgo de sesgo según el diseño de cada estudio incluido, diferenciando explícitamente estas herramientas de las guías de reporte.

8.1 Revisiones sistemáticas y metaanálisis: AMSTAR-2

Las cinco revisiones sistemáticas/metaanálisis incluidos (Amissah et al., 2020; Fabrizio et al., 2020; Campbell-Yeo et al., 2025; Reyes et al., 2025; Saad et al, 2025) se evaluaron con AMSTAR-2 (Shea et al., 2027) valorando 16 ítems que incluyen la adecuación de la pregunta PICO, la exhaustividad de la búsqueda, la justificación de los diseños incluidos, la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios primarios por parte de los autores originales, la idoneidad de los métodos de síntesis y los conflictos de interés declarados. La confianza global se clasificó en alta, moderada, baja o críticamente baja. Las revisiones Cochrane (Amissah et al., 2020; Fabrizio et al., 2020) mostraron la mayor confianza metodológica según AMSTAR-2.

Gráfico 2.

Evaluación de riesgo de sesgo AMSTAR-2



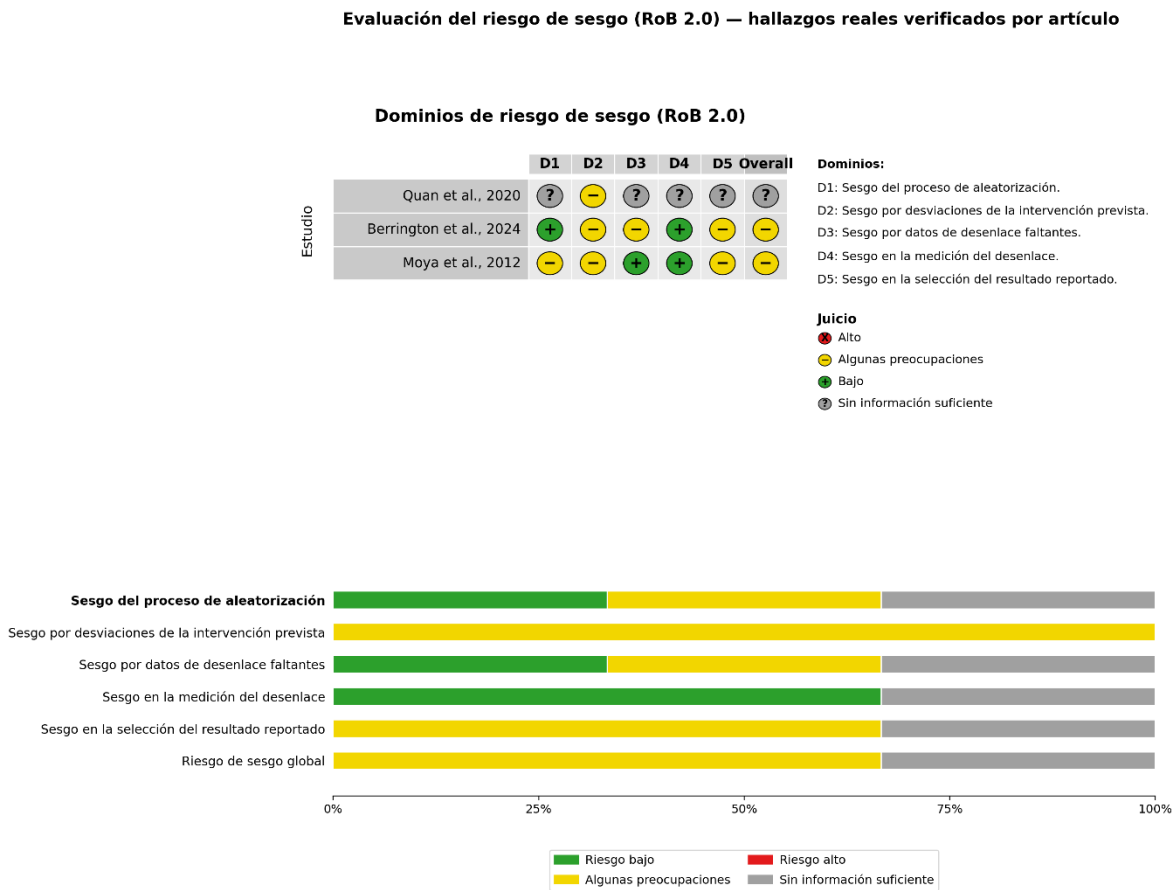
Fuente: Investigador

8.2 Ensayos clínicos aleatorizados: RoB 2.0

Los tres ensayos clínicos incluidos (Quan et al., 2020; Berrington et al., 2024; Moya et al., 2012) se evaluaron con la herramienta RoB 2.0 de Cochrane (Sterne et al., 2019), en sus cinco dominios: proceso de aleatorización, desviaciones de las intervenciones previstas, datos de desenlace faltantes, medición del desenlace y selección del resultado reportado. Berrington et al. (2024) presentó limitaciones relacionadas con finalización temprana del reclutamiento y tamaño muestral reducido, lo que se reflejó en un juicio de "algunas preocupaciones" en el dominio de datos faltantes; Quan et al. (2020) y Moya et al. (2012) mostraron riesgo bajo a moderado, principalmente por limitaciones en el cegamiento inherentes al tipo de intervención nutricional evaluada.

Gráfico 3:

Evaluación de sesgo RoB 2.0



Fuente: Investigador

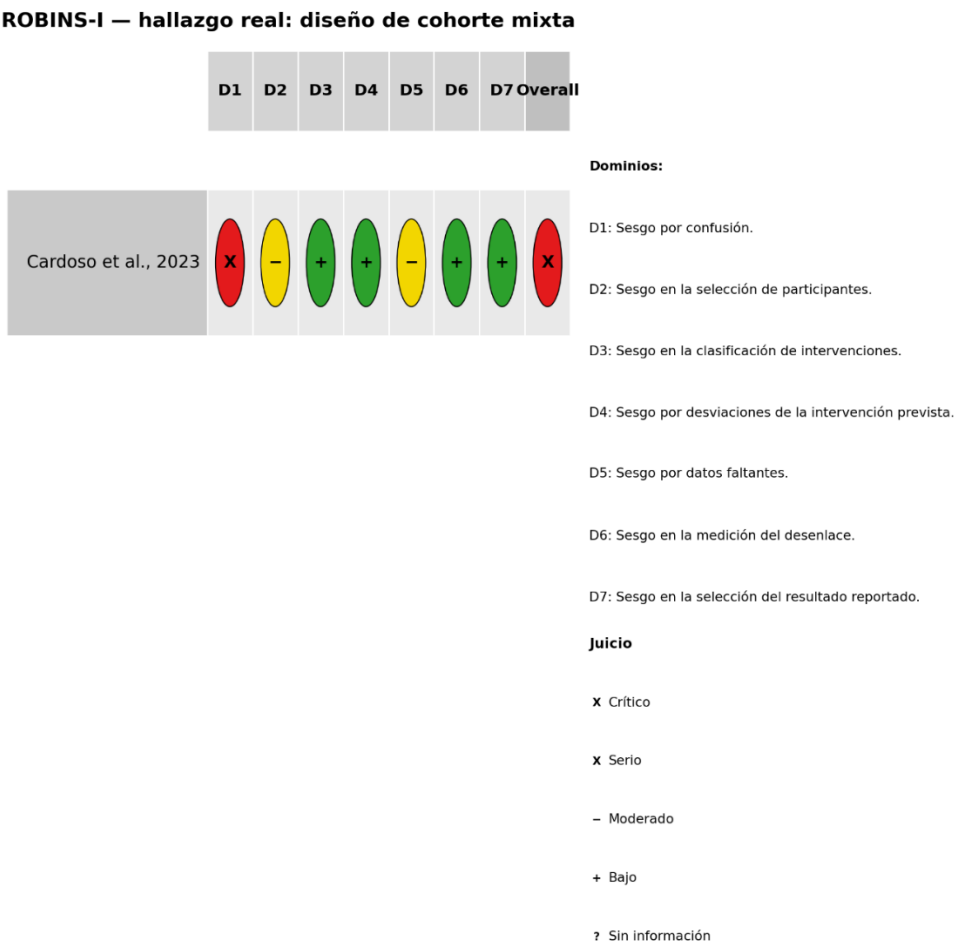
8.3 Estudio observacional: ROBINS-1

El estudio de Cardoso et al. (2023) se evaluó mediante ROBINS-I (Sterne et al., 2016), considerando sus siete dominios: confusión, selección de participantes, clasificación de la intervención, desviaciones de la intervención prevista, datos faltantes, medición del desenlace y selección del resultado reportado. El estudio mostró riesgo moderado, principalmente por la posible confusión por indicación (los recién nacidos con mayor

compromiso clínico pueden haber recibido fortificación más agresiva) y el tamaño muestral limitado.

Gráfico 4.

ROBINS-I Evaluación de sesgo.



Fuente: Investigador

8.4 Documentos de recomendaciones y revisiones narrativas

Vandenplas et al. (2021) (revisión narrativa) no cumple los criterios metodológicos de una revisión sistemática (ausencia de protocolo, estrategia de búsqueda reproducible y evaluación de riesgo de sesgo de fuentes primarias) y, por tanto, no es elegible para AMSTAR-2. Se incorporó como evidencia de apoyo contextual, declarada explícitamente como fuente de

menor jerarquía dentro de la síntesis, sin ponderar sus afirmaciones al mismo nivel que la evidencia sistemática o experimental. Arslanoglu et al. (2019) se excluyó de esta categoría de evidencia formal por las razones ya expuestas y se mantiene únicamente como cita del marco teórico.

9. Síntesis de los resultados

Dada la heterogeneidad clínica y metodológica entre los estudios incluidos (diferencias en edad gestacional, tipo de fortificante, dosis proteica, definiciones de desenlace y diseño), se realizó una síntesis narrativa estructurada, agrupando los hallazgos según el tipo de comparación (proteína animal vs. vegetal; fortificación estándar vs. individualizada; fortificante humano vs. bovino) y el tipo de desenlace (crecimiento ponderal, lineal, cefálico, estado nutricional, tolerancia y seguridad). No se realizó metaanálisis cuantitativo propio, debido a que la evidencia primaria disponible proviene mayoritariamente de revisiones sistemáticas y metaanálisis ya publicados, y a la insuficiente homogeneidad de las medidas de efecto entre los estudios primarios individuales; esta decisión se documenta conforme a las recomendaciones PRISMA 2020 para síntesis sin metaanálisis.

10. Consideraciones éticas

Al tratarse de una investigación documental basada en información publicada y de acceso público, no se requirió aprobación de un comité de ética institucional ni consentimiento informado. Se respetaron los principios de integridad científica mediante la citación adecuada de todas las fuentes consultadas.

RESULTADOS

1. Caracterización general de la evidencia

El análisis de los artículos incluidos permitió identificar cuatro puntos principales de evidencia: estudios sobre fortificación multi nutriente de la leche humana, estudios sobre suplementación proteica específica, investigaciones sobre fortificación individualizada y estudios sobre formulas basadas en proteínas vegetales. La evidencia más contrastada corresponde a la fortificación de leche humana en prematuros, mediante fortificantes multi nutrientes o suplementación proteica. Sin embargo, la evidencia sobre formulas vegetales en lactantes prematuros es limitada, indirecta y en su mayor parte extrapolada de estudios de lactantes a término, infantes con alergia a proteína de leche de vaca o modelos experimentales.

Los artículos con el mayor nivel de evidencia fueron revisiones sistemáticas Cochrane, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales recientes. Las revisiones de Cochrane sobre suplementación de proteínas y fortificación individualizada muestran que el aumento en el aporte de proteínas en la leche humana se asocia a un mayor crecimiento ponderal, lineal y perímetro cefálico en recién nacidos prematuros, en contra partida con la evidencia para seguridad, complicaciones clínicas y desenlaces a largo plazo es limitada (Amissah et al., 2020; Fabrizio et al., 2020).

De forma general los resultados arrojan que la leche humana cuando se mejora el aporte de proteínas favorece mejores indicadores de crecimiento intrahospitalario. En contraste, no se identificó evidencia de peso que demuestre igualdad clínica entre formulas basadas en proteínas vegetales y leche humana fortificada con proteína animal en lactantes prematuros.

2. Matriz de principales estudios

Tabla 5.

Matriz de los principales estudios

Autor / año	Diseño	Población / intervención	Principales desenlaces	Hallazgos
Amissah, Brown y Harding, 2020	Revisión sistemática Cochrane	Prematuros alimentados con leche humana suplementada con proteína vs. leche humana sin suplementación	Peso, longitud, perímetro cefálico, intolerancia, NEC	La suplementación proteica aumentó el crecimiento intrahospitalario: peso +3,82 g/kg/día, longitud +0,12 cm/semana y perímetro cefálico +0,06 cm/semana; la evidencia sobre intolerancia y NEC fue incierta
Fabrizio et al., 2020	Revisión sistemática Cochrane	Fortificación individualizada vs. fortificación estándar en prematuros alimentados con leche humana.	Velocidad de crecimiento, peso, longitud, perímetro cefálico, comorbilidades.	La fortificación individualizada aumentó peso, longitud y perímetro cefálico frente a la estándar; la evidencia sobre seguridad y

desenlaces pos
alta fue escasa.

Arslanoglu et al., 2019	Revisión / recomendaciones EMBA	Prematuros, especialmente VLBW, alimentados con leche humana	Necesidad de fortificación, estrategias estándar e individualizadas	de	Establece que la leche humana no fortificada no cubre requerimientos de prematuros de muy bajo peso y recomienda fortificación para optimizar proteína, energía y minerales
Quan et al., 2019/2020	Ensayo clínico aleatorizado	Prematuros <34 semanas; fortificación individualizada vs. estándar	Velocidad de ganancia ponderal	de	La fortificación individualizada logró mayor ganancia ponderal en la tercera semana: $20,8 \pm 7,9$ vs. $14,9 \pm 4,5$ g/kg/día
Berrington et al., 2025	Ensayo clínico aleatorizado multicéntrico	Prematuros <32 semanas o <1500 g; fortificante humano en polvo vs.	Calprotectina fecal, aminoácidos, crecimiento, morbilidad		No hubo reducción de inflamación intestinal con fortificante humano; los lactantes con fortificante

		fortificante bovino en polvo	humano crecieron más lento en peso SDS al alta frente al grupo bovino
Campbell- Yeo et al., 2025	Revisión sistemática metaanálisis red	59 ensayos de y alimentación y en fortificación en prematuros	Mortalidad, NEC, sepsis, BPD, ROP, alimentación enteral completa Mejor clasificado para mortalidad, NEC y tiempo hasta alimentación enteral completa fue leche materna propia + leche donada + fortificante derivado de leche humana; no obstante, la evidencia de alta calidad fue insuficiente para establecer superioridad definitiva de un régimen
Reyes, Paul y Ferry, 2025	Revisión sistemática metaanálisis	VLBW; dieta y exclusivamente humana con fortificante humano vs. dietas con	NEC médica y quirúrgica La dieta exclusivamente humana se asoció con menor odds de NEC Bell ≥ 2 y NEC quirúrgica;

productos
bovinos

en comparación
directa de
fortificante
humano vs.
bovino también
se observó menor
odds de NEC con
fortificante
humano

Jensen et al., 2021	Protocolo de ECA multicéntrico	Prematuros extremos; fortificante humano vs. bovino	NEC, sepsis, mortalidad, seguimiento neurológico	Justifica comparar fortificantes humanos y bovinos porque, aunque la leche humana reduce NEC y sepsis, muchos prematuros reciben proteína bovina mediante fortificantes
----------------------------	--------------------------------	---	--	---

Vandenplas et al., 2021	Revisión narrativa	Fórmulas y bebidas vegetales lactantes y niños pequeños	Adecuación nutricional, soya, arroz hidrolizado, seguridad	Diferencia fórmulas vegetales reguladas de bebidas vegetales no adaptadas; advierte que muchas bebidas
--------------------------------	--------------------	---	--	--

vegetales no son
nutricionalmente
adecuadas para
lactantes

Saad et al., 2025	Revisión sistemática	Fórmula hidrolizada de arroz en alergia a proteína de leche de vaca	Crecimiento, tolerancia, síntomas alérgicos	La fórmula hidrolizada de arroz puede sustituir fórmulas con proteína de leche de vaca en alergia, con tolerancia creciente; los efectos sobre crecimiento fueron variables y no específicos de prematuros
Rosa et al., 2022	Modelo experimental en lechones neonatales	Fórmula vegetal con almendra y trigo sarraceno vs. fórmula láctea	Crecimiento, parámetros plasmáticos, seguridad	El modelo mostró crecimiento similar y buena tolerancia, pero fue un estudio animal, por lo que debe excluirse del análisis clínico principal según criterios metodológicos

Kumar et al., 2026	Preprint, piloto revisado pares	ECA no por	Prematuros <34 semanas; fortificante aminoácidos vegetales vs. fortificante bovino	Factibilidad, seguridad, crecimiento	Evidencia emergente, pero no revisada por pares; útil solo como antecedente exploratorio, no como evidencia concluyente
---------------------------	---------------------------------	------------	--	--------------------------------------	---

Fuente: Investigador

3. Resultados según los desenlaces principales

3.1 Crecimiento Ponderal

Fue el desenlace más frecuentemente evaluado. Amissah et al. Concluyó que la suplementación de proteínas de leche humana aumento la ganancia de peso intrahospitalaria en prematuros, con una media de 3.82 gr/kg/día frente a la leche humana no suplementada. Respaldada en la literatura ya que el aporte proteico es determinante para mejorar la velocidad de crecimiento en prematuros hospitalizados (Amissah et al., 2020).

Complementariamente, Fabrizio et al. encontró que la individualización de la fortificación aumentó la ganancia de peso en comparación con la fortificación estándar, con una diferencia media de 1.88 gr/kg/día. Este resultado es clínicamente relevante, sugiriendo que se debe fortificar y ajusta el aporte nutricional a las necesidades reales del prematuro y a la composición variable de la leche humana (Fabrizio et al., 2020).

Refuerza este patrón el estudio de Quan et al. al evidenciar mayor velocidad de ganancia ponderal en el grupo de fortificación individualizada durante la tercera semana de intervención, donde dos tercios de los lactantes requirieron aumentar el nivel de fortificación por encima de esquema estándar, lo que evidencia que la fortificación uniforme puede ser no suficiente para una mayoría de prematuros (Quan et al., 2020).

En relación con la evidencia sobre formulas vegetales en recién nacidos prematuros no nos permite establecer conclusiones precisas sobre ganancia ponderal. Los estudios existentes sobre fórmulas de soya o arroz hidrolizado provienen de lactantes a término o infantes con

alergia a la proteína de la leche de vaca. Por tal motivo, aunque se pueda sostener crecimiento en poblaciones seleccionadas, no hay evidencia directa suficiente para afirmar que realmente logren resultados iguales a la leche humana fortificada en prematuros.

3.2 Crecimiento Lineal

La longitud es un indicador estable de crecimiento tisular y masa magra en comparación con el peso. Amissah et al. indicó que la suplementación de proteínas aumento la longitud en 0.12 cm/semana, aunque un punto en contra es la heterogeneidad elevada entre estudios (Amissah et al., 2020). Fabrizio et al. reportaron de igual manera una mejoría en la ganancia de longitud con la fortificación individualizada frente a fortificación estándar con una diferencia media de 0.43mm/día (Fabrizio et al., 2020).

Los resultados mencionados sugieren que el incremento de proteínas no solo mejora el peso, sino que puede mejorar el crecimiento estructural. En conclusión, un aumento de peso sin incremento lineal proporcional puede reflejar ganancia de masa grasa o variación hídrica, mientras que la longitud se asocia mejor con crecimiento de calidad.

Sobre las fórmulas vegetales no permite concluir beneficios consistentes en relación con la longitud en prematuros. En la revisión sistemática acerca de la formula hidrolizada de arroz, los z-scores de longitud fueron inconsistentes y ciertos resultados pueden ser menos favorables, aunque la fórmula de arroz mostro un desempeño mejor que la fórmula de soya en ciertos estudios de alergia alimentaria (Saad et al., 2025).

3.3 Perímetro Cefálico.

Es uno de los desenlaces relevantes, debido a que estar relacionado indirectamente con crecimiento cerebral y neurodesarrollo. Amissah et al. reportó que la suplementación de proteínas de la leche humana aumento el crecimiento del perímetro cefálico en 0.06cm/semana, aunque la evidencia es de baja calidad y heterogeneidad considerable (Amissah et al., 2020). Fabrizio et al. observó de igual manera aumento el crecimiento cefálico con fortificación individualizada, con una diferencia media de 0,14mm/día frente a la fortificación estándar (Fabrizio et al., 2020).

Según la premisa fisiológica de que el aporte proteico suficiente favorece la síntesis tisular y desarrollo cerebral en una etapa crítica. Sin embargo, la evidencia a largo plazo sobre

neurodesarrollo sigue siendo limitada. Amissah et al. sobre suplementación proteica no se identificó datos consistentes para evaluar desenlaces neurocognitivos posteriores (Amissah et al., 2020).

4. Resultados sobre estado nutricional

4.1 Balance proteico y marcadores bioquímicos.

Los estudios señalan que el aumento del aporte proteico mejora marcadores indirectos de utilización proteica, sin embargo, los otros estudios no reportan los mismos indicadores. Según Moya et al., el fortificante líquido con mayor contenido proteico se asoció con concentraciones superiores de prealbúmina, albumina y nitrógeno ureico en sangre, sin presentar diferencias en sepsis, NEC (Moya et al., 2012). Estos resultados sugieren mayor exposición proteica y posible mejoría del estado nutricional con vigilancia de la carga metabólica.

Amissah et al. reportó que los estudios que se incluyeron se evidenciaron concentraciones más altas de nitrógeno ureico en lactantes que recibieron proteína adicional, pero la evidencia sobre desenlaces de seguridad fue muy baja y no se logró determinar el impacto en la composición corporal, metabolismo a largo plazo o neurodesarrollo (Amissah et al., 2020).

4.2 composición corporal

Los datos sobre composición corporal son menores que la disponible para peso, longitud y perímetro cefálico. Estudios recientes sobre la fortificación individualizada ha incluido masa libre de grasa como desenlace relevante. Cardoso et al. evaluó la fortificación basada en la medición real de macronutrientes de la leche humana, el cual se reportó mejoría en crecimiento, composición corporal en menores de 33 semanas, reforzando la idea de la nutrición del prematuro debe dirigirse también a la calidad del crecimiento y no solo al aumento ponderal (Cardoso et al., 2023).

Este resultado es relevante debido a que la comparación entre proteína animal y vegetal no debe limitarse a “ganancia de peso”. Una intervención nutricional puede aumentar el peso sin ganancia de masa magra ni crecimiento lineal adecuado. Por tal motivo, el estado nutricional se debe interpretar como un constructo multimodal que incluye antropometría, balance proteico, composición corporal y seguridad metabólica.

5. Resultados sobre la fortificación individualizada.

La fortificación individualizada es una de las líneas con evidencia disponible. Fabrizio et al. en su revisión incluyó siete ensayos clínicos aleatorizados, con 521 participantes, donde se concluyó que la fortificación dirigida o ajustable mejora el crecimiento de peso, longitud, perímetro cefálico frente a la fortificación estándar (Fabrizio et al., 2020).

El concepto clínico es que la leche humana presenta una variabilidad interindividual e intraindividual en su contenido de macronutrientes. Por tal motivo, la fortificación estándar, basada en supuestos promedios, podría no alcanzar el aporte proteico requerido. Fusch et al. evidenciaron que la composición de la leche materna es variable y que la fortificación estándar, el batching y la liofilización parcial pueden generar ingestas deficientes o desequilibradas en prematuros en comparación a la fortificación dirigida quien redujo esta variación nutricional (Fusch et al., 2021).

Quan et al. en su seguimiento a largo plazo mostró que la fortificación individualizada mejoró ciertos desenlaces tempranos como: z-score de perímetro cefálico a los 6 meses, hemoglobina a los 12 meses y peso a los 24 meses; sin embargo, no se evidenciaron diferencias significativas a los 6-10 años en función pulmonar, cognición ni parámetros metabólicos. Los beneficios tempranos son tangibles, pero la evidencia longitudinal sigue siendo insuficiente aun para generar conclusiones definitivas (Quan et al., 2026).

6. Resultados sobre el tipo de fortificante: humana vs bovino

Los artículos incluidos comparan fortificantes derivados de la leche humana y bovina muestran resultados heterogéneos. Berrington et al. no se evidenció diferencias significativas en calprotectina fecal entre fortificante humano y bovino, ni diferencias en morbilidades neonatales. El grupo que se administró fortificante humana mostró una reducción mayor en el z-score de peso al alta, lo que resulta en un menor crecimiento ponderal frente al fortificante bovino (Berrington et al., 2024).

Según Reyes et al. donde se reportó que una dieta exclusivamente humana con fortificante derivado de la leche humana se asoció con menor odds de NEC Bell mayor o igual 2 y NEC quirúrgica frente a dietas con productos derivados de la leche de vaca. La comparación directa de tipo de fortificante sobre una base de leche humana, el fortificante de leche humana

se asoció con un menor odds de NEC Bell mayor o igual a 2 y NEC quirúrgica, teniendo en consideración con los ensayos incluidos son pocos y con muestras limitadas y heterogeneidad de los protocolos (Reyes et al., 2025).

El metaanálisis de Campbell-Yeo et al. clasificó como una mejor opción para mortalidad, NEC y tiempo hasta alimentación enteral completa el régimen de leche materna propia más leche donada más fortificante derivado de la leche humana. Pero, sus conclusiones no son consistentes debido a que el estudio identifica insuficiencia de evidencia de alta calidad para respaldar o rechazar la superioridad de una fortificación sobre otra (Campbell-Yeo et al., 2025).

Todos estos resultados sugieren que el fortificante humana puede tener ventajas en seguridad gastrointestinal como NEC, sin embargo, el fortificante bovino tiene evidencia importante sobre el crecimiento y disponibilidad clínica.

7. Resultados sobre fórmulas de proteína vegetal

La evidencia sobre fórmulas de proteína vegetal es la más débil en relación con el objetivo de la investigación. Vandenplas et al. diferencian las fórmulas vegetales adaptadas y bebidas vegetales no formuladas. Esta diferenciación es clave, ya que las bebidas vegetales no cumplen los requerimientos nutricionales para lactantes y puede acarrear malnutrición, mientras que las fórmulas reguladas pueden ser adecuadas para ciertos contextos clínicos (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

En relación con la soya, Vandenplas et al. mostró que la proteína de soya aislada puede alcanzar un PDCAAS comparable a proteínas animales de alta calidad; sin embargo, las isoflavonas, inhibidores de tripsina, palatabilidad y diferencias regulatorias generan preocupaciones. Sumado a que la soya se ha usado en lactantes a término o en condiciones como alergia a proteína de la leche de vaca, no como una estrategia para prematuros de muy bajo peso (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

Una alternativa puede ser formula hidrolizada de arroz a la alergia a proteína de leche de vaca. Saad et al. donde incluyeron 17 estudios con 1695 lactantes con alergia a proteína de la leche de vaca y 145 sano; se reportó tolerancia progresiva y efectos variables sobre el

crecimiento, con resultados mixtos en longitud y perímetro cefálico (Saad et al., 2025). Un punto clave es que no corresponde directamente a prematuros.

Rosa et al. en su estudio experimental en lechones neonatales mostro que una formula vegetal con almendra y trigo sarraceno fue tolerada y apoyo al crecimiento similar a una formula láctea, pero con la contraindicación de que es un modelo animal queda excluido (Rosa et al., 2022b).

8. Resultados sobre tolerancia alimentaria y complicaciones

8.1 Intolerancia alimentaria.

Se reporto de forma heterogénea entre estudios. Amissah et al. desveló evidencia muy limitada para determinar si la suplementación proteica aumenta o no el riesgo de intolerancia alimentaria; el estimador fue no certero y basado en pocos datos (Amissah et al., 2020).

Según Berrington et al. no se encontró diferencias relevantes en morbilidad neonatal entre fortificante humana y bovino, en contraste de que el estudio termino de manera prematuro y tuvo un tamaño muestral pequeño (Berrington et al., 2024). Campbell-Yeo et al. donde el mejor régimen para tiempo hasta alimentación enteral completa fue leche materna propia más leche donada más fortificante humano, aunque autores advierten calidad de evidencia con no superioridad definitiva (Campbell-Yeo et al., 2025).

8.2 Enterocolitis necrosante

La evidencia describe a favor de la leche humana como matriz protectora. Jensen et al. resaltó que la leche humana disminuye la incidencia de NEC frente a formula, pero si integra la duda de que si el efecto se debe a factores protectores de la leche humana o al efecto perjudicial de la proteína bovina en ciertas dietas (Jensen et al., 2021a).

Reyes et al. evidenció que la dieta exclusivamente de leche humana se asoció con menor odds de NEC médica y quirúrgica en VLBW, particularmente en recién nacidos menores o igual a 1250g; sin embargo, el estudio presenta limitaciones por heterogeneidad, pocos ensayos y variabilidad en exposición a formula o fortificantes (Reyes et al., 2025).

8.3 Alergias alimentarias

Las alergias alimentarias están relacionadas más con la indicación de fórmulas vegetales que con su uso en prematuros. La fórmula de arroz hidrolizado es una alternativa en alergia a proteína de la leche de vaca, con una mejor tolerancia progresiva en ciertos estudios, sin embargo, estos estudios se concentran en lactantes con alergia y no en prematuros hospitalizados (Saad et al., 2025).

Con respecto a la soya, los estudios advierten que puede existir sensibilización en una proporción de lactante con alergia a la proteína de la leche de vaca, particularmente en cuadro no mediado s por IgE. Su uso en prematuros no debe extrapolarse como alternativa general sino únicamente a situaciones clínicas específicas.

DISCUSIÓN

La investigación tuvo como objetivo analizar la evidencia científica disponible sobre las fortificaciones de la leche humana con proteína de origen animal en comparación con fórmulas basadas en proteína animal, su efecto con el estado nutricional, crecimiento y tolerancia alimentaria en lactantes prematuros. Los resultados obtenidos sostienen que la fortificación de la leche humana es la estrategia con mayor evidencia científica para optimizar el crecimiento del lactante prematuro, sin embargo, aún existen brechas en especial respecto a la comparación directa con fórmulas vegetales.

En primera instancia, los hallazgos mencionan que la leche humana, siendo la mejor opción nutricional e inmunológica para el lactante prematuro, no cubre por sí sola los requerimientos de proteína, energía, calcio y fósforo, especialmente en prematuros. Esto coincide con las recomendaciones dadas por la European Milk Bank Association quien señala que la leche humana debe ser fortificada para evitar un crecimiento enlentecido, restricción del crecimiento extrauterino y defectos neurocognitivos (Arslanoglu et al., 2019). Por ende, la fortificación no debe interpretarse como un tratamiento opcional, sino como un tratamiento necesario para el manejo nutricional neonatal.

Con respecto a los resultados del crecimiento ponderal, lineal y cefálico, se muestra una tendencia a favor al aumento del aporte proteico. La revisión de Cochrane de Amissah et al. demostró que la suplementación con proteínas de la leche humana aumento la ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico durante la hospitalización, sin embargo, la evidencia es de baja calidad y heterogeneidad metodológica (Amissah et al., 2020). Este resultado es importante clínicamente, ya que, el prematuro no depende únicamente del volumen de leche suministrado, sino que existen otros parámetros como densidad, calidad del aporte proteico. Fisiológicamente el prematuro presenta un aumento en las necesidades de aminoácidos para una síntesis proteína, crecimiento tisular, masa magra y desarrollo cerebral óptimo.

En relación con la comparación entre fortificación estándar e individualizada, Fabrizio et al. encontró que la fortificación individualizada ya sea de manera dirigida o ajustable, aumento la velocidad de crecimiento en peso, longitud, perímetro cefálico frente a fortificación estándar (Fabrizio et al., 2020). Esto posee una implicación importante: la fortificación estándar parte de la teoría que la leche humana tiene una composición uniforme, cuando

realmente posee una variabilidad interindividual e intraindividual. Por tal motivo, una dosis fija de fortificante puede ser suficiente para ciertos prematuros, pero no para otros. Este hallazgo se complementa por Fusch et al., quienes demostraron que la composición de la leche humana es variable y que la fortificación dirigida reduce la variabilidad de aporte de macronutrientes (Fusch et al., 2021).

En este sentido, la discusión no debe dirigirse únicamente en que, si la leche humana debe fortificarse, sino en cómo debe fortificarse. La evidencia sugiere que la fortificación individualizada es una evolución a la fortificación estándar, ya que, permite ajustar la intervención a la composición real de la leche y según la respuesta metabólica del recién nacido. No obstante, aunque la fortificación individualizada mejora el crecimiento a corto plazo, la certeza de los desenlaces clínicos mayores, seguridad a largo plazo, neurodesarrollo y efectos metabólicos posteriores es aún limitada (Fabrizio et al., 2020). Por tal motivo, la fortificación estándar es prometedora, pero aún no consolidada como una regla universal.

En contraste con la fuente proteica animal, la evidencia muestra que los fortificantes de origen bovino constituyen un papel central por su disponibilidad, eficacia nutricional y capacidad para mejorar parámetros de crecimiento. Sin embargo, la comparación entre fortificantes derivados de la leche humana y bovina nos introduce a una discusión más compleja; Berrington et al. evidencio que no se encontró una disminución de inflamación intestinal medida por calprotectina fecal con fortificante humano frente a bovino; además se reportó crecimiento ponderal más lento en el grupo fortificante humana (Berrington et al., 2024). Esto contradice parcialmente la hipótesis de que todo producto derivado de la leche humana es superior en todos los desenlaces.

Los resultados sobre enterocolitis necrosante nos plantean un enfoque diferente. Según el metaanálisis de Reyes et al. evidenció que las dietas exclusivamente humanas con fortificantes derivados de leche humana se asoció con menor odds de enterocolitis necrosante médica y quirúrgica en lactantes de muy bajo peso (Reyes et al., 2025). De igual manera, el metaanálisis de Campbell-Yeo et al. clasificó como régimen mejor posicionado para mortalidad, enterocolitis necrosante, tiempo hasta alimentación enteral completa a la combinación de leche materna propia, leche donada y fortificante derivado de leche humana, pero, se advierte que la evidencia sigue siendo insuficiente para establecer una superioridad

definitiva (Campbell-Yeo et al., 2025). Por ende, la evidencia nos menciona que los fortificantes humanos podrían ofrecer seguridad gastrointestinal, mientras que los fortificantes bovinos tienen mejores resultados en crecimiento y disponibilidad, lo cual, esta tensión entre crecimiento y seguridad se debe considerar en la práctica clínica.

Con respecto a las fórmulas basadas en proteína vegetal, los resultados evidenciaron una brecha. La evidencia se centra en lactantes a término, niños con alergia a la proteína de leche de vaca o basados en modelos experimentales, y no en pacientes prematuros hospitalizados de alto riesgo nutricional. El estudio de Vandenplas et al. señaló que las fórmulas vegetales suplementadas de manera óptima pueden llegar a sostener un crecimiento adecuado en lactantes, siempre y cuando se cumplan ciertos requisitos regulatorios y no seas bebidas vegetales no formuladas (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021). Esta diferenciación es fundamental, ya que las bebidas vegetales no adaptadas pueden asociarse con crecimiento insuficiente, desequilibrios electrolíticos y déficits nutricionales (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

Ahora, el hecho de que una fórmula vegetal pueda mantener un crecimiento adecuado en lactantes a término no quiere decir que es equivalente a la leche humana fortificada en prematuros. Teniendo en consideración que el lactante pretérmino posee requerimiento aumentados en proteínas y minerales, menor tolerancia digestiva, menor reserva nutricional, mayor susceptibilidad metabólica. Por tal motivo, no es pertinente extrapolar resultados en lactantes a término a prematuros, considerándose metodológicamente débil. Por lo tanto, la evidencia actual no permite generar el concepto base que las fórmulas vegetales, incluyendo las de soya o arroz hidrolizado sean equivalentes a los fortificantes proteicos animales en relación con el crecimiento, estado nutricional o seguridad clínica en prematuros.

La evidencia sobre el arroz hidrolizado es útil, pero indirecta. Primeramente, Saad et al. reportó que las fórmulas hidrolizadas de arroz se pueden utilizar como alternativa en lactantes con alergia a la proteína de la leche de vaca y además poseen tolerancia digestiva, aunque sus resultados con respecto al crecimiento fueron variables (Saad et al., 2025). Por lo que las proteínas vegetales podrían tener una utilidad clínica en contextos específicos, como alergia o intolerancia, pero no son idóneos como estrategia nutricional de primera línea en prematuros. De la misma manera, las revisiones resaltan su potencial, pero de igual forma la

necesidad de suplementación con aminoácidos y micronutrientes para alcanzar un estado nutricional óptimo (Vandenplas, De Mulder, et al., 2021).

La evidencia disponible sobre la tolerancia alimentaria no demuestra de manera concluyente que la suplementación proteica aumenta la intolerancia alimentaria o la enterocolitis necrosante (Amissah et al., 2020). Con respecto a la proteína vegetal, la evidencia es limitada, siendo bien toleradas en lactantes, pero sin sustento científico de que podrían ser toleradas en prematuros con respecto a distensión abdominal, residuo gástrico, vómitos, días hasta alimentación enteral complementaria o suspensión de tomas.

Un punto también relevante es el estado nutricional más allá del peso donde los resultados mencionan que la evaluación debe incluir crecimiento lineal, perímetro cefálico, composición corporal y marcadores bioquímicos. Cardoso et al. muestran que la fortificación individualizada basada en la medición real de macronutrientes podría mejorar el crecimiento y composición corporal en prematuros menores de 33 semanas (Cardoso et al., 2023). Por lo tanto, la calidad del crecimiento debe ser un objetivo central. En prematuros, el crecimiento ponderal por sí solo podría no representar un crecimiento adecuado si no está acompañado de incremento en longitud, perímetro cefálico y masa libre de grasa.

Desde un enfoque metabólico, la discusión debe dilucidar que un mayor aporte de proteínas no está libre de ciertas consideraciones clínicas. Por ejemplo, la elevación de nitrógeno ureico puede mostrar un mayor aporte de proteínas o su utilización, pero también exige cuidados de la función renal y del equilibrio metabólico. En los estudios analizados se mencionó que la suplementación proteica está asociada con mejor crecimiento, pero la evidencia sobre su seguridad metabólica a largo plazo es deficiente aun (Amissah et al., 2020). En proteínas vegetales existen ciertos parámetros preocupantes relacionadas con la biodisponibilidad mineral, presencia de fitatos y necesidad de suplementación con calcio, fósforo, hierro y zinc, sumamente importante en prematuros por el alto riesgo de enfermedad metabólica ósea.

Sin embargo, con respecto a las alergias alimentarias, las fórmulas vegetales tienen un contexto clínico más definido en lactantes con alergia a proteína de leche de vaca. Brusati et al. menciona que, en el primer año de vida, las alternativas ante alergias a proteína de leche de vaca incluyen fórmulas hidrolizadas, fórmulas de aminoácidos, fórmulas de soya o hidrolizados de arroz, siempre bajo criterio de equipo médico clínico (Brusati et al., 2023).

Este contexto no nos da como criterio fundamental el recomendar formulas vegetales como un sustituto de la leche humana fortificada en prematuros, siendo la indicación ser de manera individual, justificada y monitorizada.

La evidencia disponible en este análisis respalda de manera parcial la hipótesis que se planteó en que la fortificación de la leche humana con proteína de origen animal tiene efectos más favorables sobre el crecimiento y el estado nutricional del lactante prematuro que las fórmulas vegetales. Sin embargo, esto debe ser tomado con riguroso cuidado: la superioridad no está evidenciada por ensayos directos entre ambas estrategias, sino por evidencia robusta a favor de la fortificación proteica en prematuros y evidencia insuficiente o indirecta sobre formulas vegetales en esta población. Por lo que la conclusión podría ser que actualmente no se cuenta con evidencia suficiente para considerarse equivalentes a la leche humana con proteína animal en lactantes prematuros.

Metodológicamente hablando, la principal limitación de la evidencia es la heterogeneidad. La mayor parte de los estudios varían en ciertos parámetros como edad gestacional, peso al nacer, tipo de leche, origen del fortificante, dosis proteica, duración de la intervención, desenlaces evaluados y curvas de crecimiento empleadas. Por otro lado, ciertos estudios poseen muestras muy pequeñas, riesgo de sesgo, ausencia de cegamiento. Fabrizio et al. en su estudio reconoció que la calidad de la evidencia fue degradada por tamaño pequeño de la muestra y diferencias en el diseño y medición de desenlaces (Fabrizio et al., 2020). En este contexto, no se pueden realizar inferencias absolutas y refuerza la necesidad de interpretar los resultados desde un enfoque crítico.

La escasez de evidencia científica latinoamericana y ecuatoriana constituye otra limitación relevante. La mayoría de los estudios proviene de Europa, Norteamérica o Asia, donde la disponibilidad de bancos de leche, fortificantes humanos, fortificantes bovinos, analizadores de leche y protocolos de nutrición neonatal puede diferir considerablemente de los contextos latinoamericanos. Por ello, la aplicabilidad directa a Ecuador debe realizarse con prudencia. Esta brecha regional es importante porque el costo, la disponibilidad y la factibilidad de implementar fortificación individualizada o fortificantes derivados de leche humana pueden ser limitantes reales en hospitales de recursos medios o bajos.

En síntesis, los resultados de esta revisión permiten afirmar que la fortificación de la leche humana representa una intervención esencial para mejorar el crecimiento del lactante prematuro, y que el aporte proteico de alta calidad es uno de los determinantes más importantes del resultado nutricional. La evidencia favorece la fortificación proteica, particularmente cuando se individualiza, pero no permite establecer conclusiones definitivas sobre la superioridad absoluta de una fuente proteica animal específico. En contraste, las fórmulas vegetales muestran utilidad en situaciones clínicas concretas, pero su evidencia en prematuros es insuficiente. Por tanto, la práctica clínica debe priorizar la leche humana fortificada y reservar las fórmulas vegetales para indicaciones particulares, con seguimiento estrecho del crecimiento, tolerancia digestiva, estado mineral y evolución clínica

CONCLUSIONES

La presente investigación a partir del análisis de la evidencia científica seleccionada y revisada, se concluye que la fortificación de la leche humana es una estrategia nutricional clave para el tratamiento nutricional del lactante prematuro, debido a que la leche materna, aunque representa el alimento biológicamente más adecuado por sus propiedades inmunológicas, antiinflamatorias y protectoras, no cubre por sí sola los elevados requerimientos de proteína, energía y minerales necesarios para sostener un crecimiento posnatal adecuado. Esta conclusión responde al objetivo general de la investigación, al evidenciar que la fortificación con proteína de origen animal presenta mayor respaldo científico que las fórmulas basadas en proteína vegetal para favorecer el estado nutricional y el crecimiento del lactante prematuro.

Por otro lado, con la composición nutricional, se define que la leche humana fortificada con proteína animal ofrece una mayor adecuación para el prematuro, especialmente por su aporte de aminoácidos esenciales, mejor perfil proteico y mayor biodisponibilidad. Aunque las fórmulas de proteína vegetal pueden ser útiles en contextos clínicos específicos, como alergia a la proteína de leche de vaca o intolerancias seleccionadas, su composición requiere ajustes industriales importantes para aproximarse a los requerimientos nutricionales del lactante. Por tanto, no deben considerarse equivalentes a la leche humana fortificada en población prematura sin una valoración clínica individualizada.

En contexto al aporte nutricional de las proteínas animales utilizadas en la fortificación de la leche humana, se concluye que estas poseen ventajas fisiológicas relevantes para el lactante prematuro, principalmente por su alto valor biológico, digestibilidad y capacidad para favorecer un balance nitrogenado positivo. Estas características permiten una mejor utilización metabólica de los aminoácidos, lo que contribuye al crecimiento tisular, desarrollo de masa magra y maduración orgánica. En este sentido, la proteína animal no solo incrementa el aporte cuantitativo de proteína, sino que mejora la calidad funcional del soporte nutricional.

En cuanto al crecimiento, la evidencia revisada permite concluir que la leche humana fortificada con proteína de origen animal se asocia con mejores resultados en ganancia de peso, crecimiento lineal y perímetro cefálico en comparación con la leche humana no

fortificada. Estos indicadores son clínicamente relevantes porque reflejan no solo crecimiento físico, sino también desarrollo estructural y neurológico. No obstante, la interpretación del peso debe realizarse con cautela, ya que la ganancia ponderal aislada no siempre representa crecimiento de calidad si no se acompaña de incremento proporcional de longitud, perímetro cefálico y masa libre de grasa.

Sobre el estado nutricional, se concluye que la fortificación con proteína animal favorece una mejor adecuación proteico-energética y puede contribuir a reducir el riesgo de restricción del crecimiento extrauterino. La evaluación nutricional del prematuro debe ir más allá del peso corporal e incluir indicadores antropométricos, bioquímicos y clínicos, tales como longitud, perímetro cefálico, z-scores, balance proteico, nitrógeno ureico, composición corporal y tolerancia alimentaria. Esta visión integral permite valorar la calidad del crecimiento y no únicamente el aumento de peso.

Con respecto a la tolerancia alimentaria, los hallazgos sugieren que la fortificación de leche humana con proteína animal es generalmente bien tolerada cuando se aplica bajo protocolos clínicos adecuados y con vigilancia nutricional continua. Sin embargo, la evidencia no permite descartar completamente riesgos gastrointestinales, por lo que es necesario monitorizar signos de intolerancia, distensión abdominal, vómitos, residuo gástrico, progresión de la alimentación enteral y necesidad de nutrición parenteral. La tolerancia digestiva debe considerarse un criterio central al momento de seleccionar la estrategia nutricional.

En relación con las complicaciones asociadas a la alimentación, se concluye que la leche humana continúa siendo el principal factor protector frente a eventos graves como enterocolitis necrosante e infecciones neonatales. La evidencia sobre fortificantes de origen animal, especialmente bovino, muestra beneficios sobre el crecimiento, aunque persisten debates respecto a su impacto en seguridad gastrointestinal frente a fortificantes derivados de leche humana. Por tanto, la elección del tipo de fortificante debe considerar el equilibrio entre eficacia nutricional, disponibilidad, costo, riesgo clínico y características individuales del prematuro.

Las fórmulas basadas en proteína vegetal no cuentan actualmente con evidencia suficiente para ser recomendadas como estrategia nutricional primaria en lactantes prematuros. La

mayoría de los estudios disponibles se han realizado en lactantes a término, población con alergia a proteína de leche de vaca, niños pequeños o modelos experimentales, lo que limita su extrapolación al prematuro. Por ello, su uso debe reservarse para situaciones clínicas específicas, bajo supervisión especializada y con seguimiento estricto del crecimiento, tolerancia digestiva, estado mineral y evolución metabólica.

Desde una perspectiva crítica, se concluye que la evidencia disponible respalda parcialmente la hipótesis de investigación, en cuanto a que la fortificación de la leche humana con proteína animal muestra efectos más favorables sobre el crecimiento y estado nutricional del prematuro que las fórmulas de proteína vegetal. Sin embargo, esta conclusión debe formularse con cautela, ya que la superioridad no proviene de un número suficiente de ensayos clínicos directos entre ambas estrategias, sino de evidencia sólida a favor de la fortificación proteica en prematuros y evidencia limitada, indirecta o insuficiente sobre fórmulas vegetales en esta población.

La presente investigación también permite concluir que existe una brecha científica importante en la literatura neonatal: la ausencia de estudios comparativos directos, multicéntricos, con muestras amplias y seguimiento longitudinal que evalúen proteína animal frente a proteína vegetal en prematuros. Esta limitación metodológica impide establecer recomendaciones definitivas sobre equivalencia, superioridad o seguridad comparativa entre ambas fuentes proteicas. Por tanto, se requieren investigaciones futuras que integren desenlaces de crecimiento, composición corporal, neurodesarrollo, tolerancia digestiva, enterocolitis necrosante, metabolismo mineral y seguridad a largo plazo.

En el contexto latinoamericano y ecuatoriano, se concluye que la aplicabilidad de la evidencia internacional debe analizarse con prudencia, debido a diferencias en disponibilidad de bancos de leche, acceso a fortificantes especializados, costos, infraestructura hospitalaria y protocolos de nutrición neonatal. La toma de decisiones clínicas debe basarse en evidencia científica, pero también en la realidad sanitaria local, priorizando intervenciones factibles, seguras y costo-efectivas que permitan mejorar los desenlaces nutricionales de los lactantes prematuros.

En conclusión, la leche humana fortificada con proteína de origen animal representa actualmente la estrategia con mayor sustento científico para optimizar el crecimiento y el

estado nutricional del lactante prematuro. Las fórmulas de proteína vegetal pueden constituir alternativas en escenarios clínicos particulares, pero no deben considerarse equivalentes ni sustitutos rutinarios de la leche humana fortificada. La nutrición del prematuro debe orientarse hacia un enfoque individualizado, basado en calidad proteica, vigilancia clínica, seguridad metabólica y evaluación integral del crecimiento.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda prioriza el uso de leche humana fortificada con proteínas de origen animal como tratamiento nutricional de elección en lactantes prematuros por sus resultados positivos en el crecimiento, estado nutricional y la seguridad clínica. De igual manera, el uso de fórmulas basadas en proteínas de origen vegetal debe limitarse a utilizarlas bajo indicaciones específicas como alergias de la proteína de la leche de vaca y siempre bajo el cuidado y supervisión médica especializada.
2. Los profesionales de salud en neonatología y nutrición clínica deben considerar la cantidad, calidad de la proteína en la planificación nutricional del lactante prematuro, integrando evidencia científica actualizada. Además, implementar protocolos de seguimiento nutricional continuo, para evaluar el crecimiento y ajustar las estrategias alimentarias de manera oportuna.
3. Se recomienda el desarrollo de ensayos clínicos controlados y comparativos directos que evalúen el impacto de proteínas de origen animal versus proteínas de origen vegetal en lactantes prematuro con seguimiento a largo plazos, resultados clínicos como tolerabilidad, crecimiento lineal, complicaciones. De igual manera, se debe fomentar la investigación en nuestra región latinoamericana donde la evidencia en nuestra población es limitada, con el objetivo de generar datos aplicables a nuestra realidad.
4. Se sugiere promover políticas de salud que fortalezcan el acceso a la leche humana de fortificación adecuada, así como capacitaciones en nutrición neonatal al personal de salud. Se debe considerar el impacto económico y la disponibilidad de recursos en la selección de estrategias nutricionales, especialmente en países de ingresos medios y bajos.
5. Fortalecer la formación en nutrición neonatal basada en evidencia científica, incorporando contenido relacionado con calidad proteica, programación metabólica temprana y evaluación nutricional integral

REFERENCIA BIBLIOGRAFICA

- Acharyya, B. C., & Mukhopadhyay, M. (2025). Escalation of soya cross-allergy in infants with cow's milk allergy. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 14(2), 101663. <https://doi.org/10.5409/WJCP.V14.I2.101663>
- Alkema, L., Chao, F., You, D., Pedersen, J., & Sawyer, C. C. (2026). National, regional, and global sex ratios of infant, child, and under-5 mortality and identification of countries with outlying ratios: A systematic assessment. *The Lancet Global Health*, 2(9), e521–e530. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(14\)70280-3](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(14)70280-3)
- Alshafei, A., Galal, M., Khan, A., Saba, Y., & Hassan, M. (2022). Postnatal Growth Restriction in Preterm Infants: A Major Impact of Nutritional Practices and Methods of Assessment. *New Emirates Medical Journal*, 3(1), 65–72. <https://doi.org/10.2174/03666211216101414>
- Amissah, E. A., Brown, J., & Harding, J. E. (2020). Protein supplementation of human milk for promoting growth in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(9), CD000433. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000433.pub3>
- Ananthan, A., Balasubramanian, H., Rao, S., & Patole, S. (2020). Human Milk–Derived Fortifiers Compared with Bovine Milk–Derived Fortifiers in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Advances in Nutrition*, 11(5), 1325. <https://doi.org/10.1093/ADVANCES/NMAA039>
- Arslanoglu, S., Boquien, C. Y., King, C., Lamireau, D., Tonetto, P., Barnett, D., Bertino, E., Gaya, A., Gebauer, C., Grovslien, A., Moro, G. E., Weaver, G., Wesolowska, A. M., & Picaud, J. C. (2019). Fortification of Human Milk for Preterm Infants: Update and Recommendations of the European Milk Bank Association (EMBA) Working Group on Human Milk Fortification. *Frontiers in Pediatrics*, 7(MAR), 76. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00076>
- Aryadevi, N. N. B., Putri, R. S. I., & Marsubrin, P. M. T. (2026). Human breast milk fortification with human milk fortifier vs preterm infant formula: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*, 19(1), 10–21. <https://doi.org/10.1177/19345798251350987>
- Association, N. C. of N. B. of C. M. D., Association, P. C. of N. B. of C. M. D., & Pediatrics, E. C. of C. J. of C. (2024). Expert consensus on enteral nutrition management of preterm infants (2024). *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 26(6), 541. <https://doi.org/10.7499/J.ISSN.1008-8830.2402039>
- Bala, F. E., McGrattan, K. E., Valentine, C. J., & Jadcherla, S. R. (2024). A Narrative Review of Strategies to Optimize Nutrition, Feeding, and Growth among Preterm-Born Infants: Implications for Practice. *Advances in Nutrition*, 15(11), 100305. <https://doi.org/10.1016/J.ADVNUT.2024.100305>

- Berrington, J., Johnson, M., Garg, S., Stewart, C., Lamb, C., Palmer, J., & Embleton, N. (2024). Powdered human milk-derived versus bovine milk-derived breastmilk fortification: A multi-centre preterm randomised controlled trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 80(2), 336. <https://doi.org/10.1002/jpn3.12431>
- Bode, L. (2012). Human milk oligosaccharides: Every baby needs a sugar mama. *Glycobiology*, 22(9), 1147. <https://doi.org/10.1093/GLYCOB/CWS074>
- Boscarino, G., Carducci, C., Conti, M. G., Podagrosi, M., Gigliello, A., Di Chiara, M., Bartolucci, M., Brunelli, R., Parisi, P., Angeloni, A., & Terrin, G. (2023). Early Energy Intake and Amino Acid Profile in Preterm Newborns: A Quasi-Experimental Study. *Nutrients*, 15(13). <https://doi.org/10.3390/NU15132917>
- Boscarino, G., Conti, M. G., Di Chiara, M., Bianchi, M., Onestà, E., Faccioli, F., Deli, G., Repole, P., Oliva, S., Cresi, F., & Terrin, G. (2021). Early enteral feeding improves tolerance of parenteral nutrition in preterm newborns. *Nutrients*, 13(11), 3886. <https://doi.org/10.3390/NU13113886/S1>
- Bradley, E., Blencowe, H., Moller, A. B., Okwaraji, Y. B., Sadler, F., Gruending, A., Moran, A. C., Requejo, J., Ohuma, E. O., & Lawn, J. E. (2025). Born Too Soon: Global epidemiology of preterm birth and drivers for change. *Reproductive Health* 2025 22:2, 22(2), 105-. <https://doi.org/10.1186/S12978-025-02033-X>
- Breastfeeding and Human Milk | International Confederation of Midwives*. (2023, June 2). <https://internationalmidwives.org/resources/breastfeeding-and-human-milk/>
- Brion, L. P., Rosenfeld, C. R., Heyne, R., Brown, L. S., Lair, C. S., Petrosyan, E., Jacob, T., Caraig, M., & Burchfield, P. J. (2020). Optimizing individual nutrition in preterm very low birth weight infants: double-blinded randomized controlled trial. *Journal of Perinatology* 2020 40:4, 40(4), 655–665. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0609-1>
- Brown, J. V., Embleton, N. D., Harding, J. E., & McGuire, W. (2016). Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(5). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000343.pub3>
- Brusati, M., Baroni, L., Rizzo, G., Giampieri, F., & Battino, M. (2023). Plant-Based Milk Alternatives in Child Nutrition. *Foods*, 12(7), 1544. <https://doi.org/10.3390/foods12071544>
- Campbell-Yeo, M., Gullickson, C., McCulloch, H., Disher, T., & Hughes, B. (2025). Effect of Multi-Nutrient Milk Fortification on Preterm Neonate Outcomes: A Network Meta-Analysis. *Nutrients*, 17(10), 1651. <https://doi.org/10.3390/nu17101651>
- Canbolat, A. A., Lombardo, M., Mondragon, A. del C., López, J. M. M., Bechelany, M., & Karav, S. (2024). Bovine Colostrum in Pediatric Nutrition and Health. *Nutrients*, 16(24), 4305. <https://doi.org/10.3390/NU16244305>

- Cardoso, M., Virella, D., Papoila, A. L., Alves, M., Macedo, I., e Silva, D., & Pereira-da-Silva, L. (2023). Individualized Fortification Based on Measured Macronutrient Content of Human Milk Improves Growth and Body Composition in Infants Born Less than 33 Weeks: A Mixed-Cohort Study. *Nutrients*, 15(6). <https://doi.org/10.3390/nu15061533>
- Chawanpaiboon, S., Vogel, J. P., Moller, A. B., Lumbiganon, P., Petzold, M., Hogan, D., Landoulsi, S., Jampathong, N., Kongwattanakul, K., Laopaiboon, M., Lewis, C., Rattanakanokchai, S., Teng, D. N., Thinkhamrop, J., Watananirun, K., Zhang, J., Zhou, W., & Gülmezoglu, A. M. (2019). Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, 7(1), e37–e46. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(18\)30451-0](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(18)30451-0)
- Chen, C. Y., Lai, M. Y., Lee, C. H., & Chiang, M. C. (2025a). Nutritional Management for Preterm Infants with Common Comorbidities: A Narrative Review. *Nutrients* 2025, Vol. 17, Page 1959, 17(12), 1959. <https://doi.org/10.3390/NU17121959>
- Chen, C. Y., Lai, M. Y., Lee, C. H., & Chiang, M. C. (2025b). Nutritional Management for Preterm Infants with Common Comorbidities: A Narrative Review. *Nutrients*, 17(12), 1959. <https://doi.org/10.3390/NU17121959>
- Contreras Chova, F., Villanueva-García, A., González-Boyeró, J. L., Campos-Martínez, A. M., Blanca-Jover, E., Jerez-Calero, A. E., & Uberos-Fernández, J. (2024). Strategies for the Fortification of Human Milk in Preterm Infants: A Systematic Review. *Cereus*, 1–14. <https://doi.org/10.7759/cureus.73380>
- De Luca, D., Modi, N., Davis, P., Kusuda, S., de Wildt, S. N., Keszler, M., Abbas-Hanif, A., Juul, S. E., Turner, M., Pillow, J. J., Robertson, N., Sanchez-Luna, M., Tingay, D. G., Benachi, A., Bustreo, F., Ianiro, G., Hanson, M., Deprest, J., De Coppi, P., ... Abman, S. H. (2025). The Lancet Child & Adolescent Health Commission on the future of neonatology. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 9(8), 578–612. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(25\)00106-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(25)00106-3)
- de Paula, I. C. S. F., dos Santos, C. S., Werneck, R. I., de Araujo, C. M., Rodrigues, Á. O. L. J., Mendes, A. L., de Lima, E. R., Alves, M. de F. T., Vettore, M. V., Moysés, S. J., & Orsi, J. S. R. (2025). Global prevalence of neonatal mortality in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 25(1), 1316. <https://doi.org/10.1186/S12884-025-08490-3>
- De Rose, D. U., Lapillonne, A., Iacobelli, S., Capolupo, I., Dotta, A., & Salvatori, G. (2024). Nutritional Strategies for Preterm Neonates and Preterm Neonates Undergoing Surgery: New Insights for Practice and Wrong Beliefs to Uproot. *Nutrients*, 16(11), 1719. <https://doi.org/10.3390/NU16111719>
- De Rose, D. U., Maggiora, E., Maiocco, G., Morniroli, D., Vizzari, G., Tiraferri, V., Coscia, A., Cresi, F., Dotta, A., Salvatori, G., & Gianni, M. L. (2024). Improving

- growth in preterm infants through nutrition: a practical overview. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1449022. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2024.1449022/FULL>
- Di Natale, C., Coclite, E., Di Ventura, L., & Di Fabio, S. (2011). Fortification of maternal milk for preterm infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 24(SUPPL. 1), 41–43. <https://doi.org/10.3109/14767058.2011.607569>
- Embleton, N. D., Jennifer Moltu, S., Lapillonne, A., Van Den Akker, C. H. P., Carnielli, V., Fusch, C., Gerasimidis, K., Van Goudoever, J. B., Haiden, N., Iacobelli, S., Johnson, M. J., Meyer, S., Mihatsch, W., De Pipaon, M. S., Rigo, J., Zachariassen, G., Bronsky, J., Indrio, F., Köglmeier, J., ... Domellöf, M. (2023a). Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76(2), 248–268. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>
- Embleton, N. D., Jennifer Moltu, S., Lapillonne, A., Van Den Akker, C. H. P., Carnielli, V., Fusch, C., Gerasimidis, K., Van Goudoever, J. B., Haiden, N., Iacobelli, S., Johnson, M. J., Meyer, S., Mihatsch, W., De Pipaon, M. S., Rigo, J., Zachariassen, G., Bronsky, J., Indrio, F., Köglmeier, J., ... Domellöf, M. (2023b). Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper from the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 76(2), 248–268. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003642>
- Embleton, N. D., & van den Akker, C. H. P. (2024). Protein intakes for preterm infants, and the need for a multi-nutrient holistic approach. *Pediatric Research* 2024 97:1, 97(1), 8–10. <https://doi.org/10.1038/s41390-024-03453-4>
- Embleton, N. D., van den Akker, C. H. P., & Johnson, M. (2025). Parenteral nutrition for preterm infants: benefits and risks in 2025. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 30(2), 101635. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2025.101635>
- Fabrizio, V., Trzaski, J. M., Brownell, E. A., Esposito, P., Lainwala, S., Lussier, M. M., & Hagadorn, J. I. (2020). Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(11), CD013465. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013465.pub2>
- Fenton, T. R., & Kim, J. H. (2013). A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatrics* 2013 13:1, 13(1), 59-. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-59>
- Fernandez, M. L., Friesen, C. A., Venter, C., Shamir, R., & Fleischer, D. M. (2023). Early Introduction of Novel and Less-Studied Food Allergens in the Plant-Based Era: Considerations for US and EU Infant Formula Regulations. *Nutrients*, 15(21), 4530. <https://doi.org/10.3390/nu15214530>

- Fu, T. T., King, C. M., Kim, J. H., & Meinzen-Derr, J. (2026). Enhanced fortification of human milk to meet preterm infant nutritional targets. *Pediatric Research* 2026, 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41390-025-04754-y>
- Fumeaux, C. J. F., Garcia-Rodenas, C. L., De Castro, C. A., Courtet-Compondu, M. C., Thakkar, S. K., Beauport, L., Tolsa, J. F., & Affolter, M. (2019). Longitudinal analysis of macronutrient composition in preterm and term human milk: A prospective cohort study. *Nutrients*, 11(7). <https://doi.org/10.3390/NU11071525>
- Fusch, S., Fusch, G., Yousuf, E. I., Rochow, M., So, H. Y., Fusch, C., & Rochow, N. (2021). Individualized Target Fortification of Breast Milk: Optimizing Macronutrient Content Using Different Fortifiers and Approaches. *Frontiers in Nutrition*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.652641>
- Galis, R., Trif, P., Mudura, D., Mazela, J., Daly, M. C., Kramer, B. W., & Diggikar, S. (2024). Association of Fortification with Human Milk versus Bovine Milk-Based Fortifiers on Short-Term Outcomes in Preterm Infants—A Meta-Analysis. *Nutrients*, 16(6). <https://doi.org/10.3390/NU16060910>
- Giribaldi, M., Nebbia, S., Briard-Bion, V., Jardin, J., Ménard, O., Dupont, D., Coscia, A., Cresi, F., Lamberti, C., Cavallarin, L., & Deglaire, A. (2025). Peptidomic profile of human milk as influenced by fortification with different protein sources: An in vitro dynamic digestion simulation. *Food Chemistry*, 462(MAR), 140886. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2024.140886>
- Gu, X., Shi, X., Zhang, L., Zhou, Y., Cai, Y., Jiang, W., & Zhou, Q. (2021). Evidence summary of human milk fortifier in preterm infants. *Translational Pediatrics*, 10(11), 3058067–3053067. <https://doi.org/10.21037/tp-21-476>
- Hair, A. B., Scottoline, B., & Good, M. (2022). Dilemmas in human milk fortification. *Journal of Perinatology : Official Journal of the California Perinatal Association*, 43(1), 103. <https://doi.org/10.1038/S41372-022-01502-6>
- Hay, W. W. (2018). Nutritional Support Strategies for the Preterm Infant in the Neonatal Intensive Care Unit. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 21(4), 234. <https://doi.org/10.5223/PGHN.2018.21.4.234>
- Hettinga, K. A., van den Akker, C. H. P., Billecke, N., Cardinaals, R., Chang, C. Y., Dupont, D., Furber, M., Grimshaw, K., Hallam, P., de Jong, P., Keppler, J. K., van Loo-Bouwman, C. A., Mersh, C., Mulder, K. A., Oliveros, E., Ozanne, S., Petersen, I. L., Tomé, D., Vandenplas, Y., ... Verbruggen, S. C. A. T. (2025). Plant-based proteins for infant formula: findings and recommendations from the ILSI Europe workshop. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1677243. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1677243>
- Hossain, Z., Qasem, W. A., Friel, J. K., & Omri, A. (2021). Effects of Total Enteral Nutrition on Early Growth, Immunity, and Neuronal Development of Preterm Infants. *Nutrients*, 13(8), 2755. <https://doi.org/10.3390/NU13082755>

- Ilardi, L., Proto, A., Ceroni, F., Morniroli, D., Martinelli, S., Mosca, F., & Gianni, M. L. (2021). Overview of Important Micronutrients Supplementation in Preterm Infants after Discharge: A Call for Consensus. *Life*, *11*(4), 331. <https://doi.org/10.3390/LIFE11040331>
- INEC. (2020). *Estadísticas Vitales*.
- Jensen, G. B., Ahlsson, F., Domellöf, M., Elfvin, A., Naver, L., & Abrahamsson, T. (2021a). Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomised controlled trial—the N-forte trial. *BMJ Open*, *11*(11), e053400. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053400>
- Jensen, G. B., Ahlsson, F., Domellöf, M., Elfvin, A., Naver, L., & Abrahamsson, T. (2021b). Nordic study on human milk fortification in extremely preterm infants: a randomised controlled trial—the N-forte trial. *BMJ Open*, *11*(11), e053400. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-053400>
- Jensen, G. B., Domellöf, M., Ahlsson, F., Elfvin, A., Navér, L., & Abrahamsson, T. (2024). Effect of human milk-based fortification in extremely preterm infants fed exclusively with breast milk: a randomised controlled trial. *EClinicalMedicine*, *68*, 102375. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102375>
- Kakatsaki, I., Anagnostatou, N. H., Roumeliotaki, T., Panteris, E., Liapikos, T., Papanikolaou, S., & Hatzidaki, E. (2025). Evaluating Prevalence of Preterm Postnatal Growth Faltering Using Fenton 2013 and INTERGROWTH-21st Growth Charts with Logistic and Machine Learning Models. *Nutrients*, *17*(10), 1726. <https://doi.org/10.3390/NU17101726/S1>
- Koletzko Berthold, M. P., & Poindexter, B. (2021). *Global Guidelines for the Nutritional Care of Preterm Infants*. *2*, 1–100.
- Kumar M., N., Ramaswamy, V. V., Shaik, N. B., Basany, L., Ali, A. A. H., & Sree Ramya, V. (2026). *Plant-Derived Amino-Acid vs. Bovine-Derived Protein Human Milk Fortifier in Preterm Infants < 34 Weeks' Gestation: A Pilot Randomized Controlled Trial*. <https://doi.org/10.20944/preprints202602.0852.v1>
- Lacagnina, S. (2019). The Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD). *American Journal of Lifestyle Medicine*, *14*(1), 47. <https://doi.org/10.1177/1559827619879694>
- Lapidaire, W., Lucas, A., Clayden, J. D., Clark, C., & Fewtrell, M. S. (2021). Human milk feeding and cognitive outcome in preterm infants: the role of infection and NEC reduction. *Pediatric Research*, *91*(5), 1207. <https://doi.org/10.1038/S41390-021-01367-Z>
- Leandro da Cruz, L., Fiecke, C., Reed, B., Martinez, A., Keck, A., Fuenmayor, A., Sobik, S., Rowell, A. C., Moore, M. B., Bimali, M., Williams, D. K., & Andres, A. (2026). Soy Protein-Based Infant Formula Feeding Association with Adolescent Growth,

- Body Composition, Cardiometabolic Health, and Pubertal Development in Comparison with Cow's Milk-Based Infant Formula and Human Milk Feeding. *The Journal of Nutrition*, 156(3), 101376. <https://doi.org/10.1016/J.TJNUT.2026.101376>
- Li, X., Zhang, X., Zhang, M., Liu, X., Gao, Z., Zhao, J., Qiao, W., & Chen, L. (2025). Human milk whey proteins: Constituents, influencing factors, detection methods, and comparative analysis with other sources. *Food Chemistry: X*, 25(2), 102082. <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2024.102082>
- Liang, X., Lyu, Y., Li, J., Li, Y., & Chi, C. (2024). Global, regional, and national burden of preterm birth, 1990–2021: a systematic analysis from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*, 76. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102840>
- Mandhari, H. Al, Suleman, S. K. M., Ghammari, Z. Al, Qutaiti, H. Al, Hatmi, J. Al, Panchatcharam, S. M., Ganesh, A., & Al-Adawi, S. (2023). Comparison between Efficacy of Human Milk Fortification Using Human Milk Fortifier versus Preterm Formula: A Retrospective Single-institutional Experience. *Oman Medical Journal*, 38(3), e504. <https://doi.org/10.5001/omj.2023.74>
- Margaret G Parker, M. M. (2026, March 18). *Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants - UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/human-milk-feeding-and-fortification-of-human-milk-for-premature-infants>
- Maria Quigley. (2024, September 6). *Donor human milk for preventing necrotising enterocolitis in very preterm or very low-birthweight infants - Quigley, M - 2024 | Cochrane Library*. The Cochrane Database of Systematic Reviews. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD002971.pub6/full>
- Martínez Ocampo, A., Domínguez Vega, G. M., & Gallardo García, A. E. (2025). Factores de riesgo asociados al parto pretérmino en Hg_z 46. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 9(6), 3838–3871. https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v9i6.21493
- Meiliana, M., Alexander, T., Bloomfield, F. H., Cormack, B. E., Harding, J. E., Walsh, O., & Lin, L. (2024). Nutrition guidelines for preterm infants: A systematic review. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 48(1), 11–26. <https://doi.org/10.1002/JPEN.2568>
- Mendoza Tascón, L. A., Claros Benítez, D. I., Mendoza Tascón, L. I., Arias Guatibonza, M. D., & Peñaranda Ospina, C. B. (2016). Epidemiology of prematurity, its determinants and prevention of preterm birth. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 81(4), 330–342. <https://doi.org/10.4067/S0717-75262016000400012>
- Mihatsch, W., Jiménez Varas, M. Á., Diehl, L. L., Carnielli, V., Schuler, R., Gebauer, C., & Sáenz de Pipaón Marcos, M. (2023). Systematic Review on Individualized Versus Standardized Parenteral Nutrition in Preterm Infants. *Nutrients*, 15(5), 1224. <https://doi.org/10.3390/NU15051224/S1>

- Ministerio de Salud Pública. (2024). *Gaceta Epidemiologica de Muerte Neonatal - Ecuador*.
- Modi, N. (2025). Human milk for preterm infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 30(2), 101634. <https://doi.org/10.1016/J.SINY.2025.101634>
- Moreira, D. H., Gregory, S. B., & Younge, N. E. (2023). Human milk fortification and use of infant formulas to support growth in the NICU. *Nutrition in Clinical Practice : Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 38(Suppl 2), S56. <https://doi.org/10.1002/ncp.11038>
- Moya, F., Sisk, P. M., Walsh, K. R., & Berseth, C. L. (2012). A New Liquid Human Milk Fortifier and Linear Growth in Preterm Infants. *Pediatrics*, 130(4), e928–e935. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-3120>
- Nichd, Nih, & HHS. (2024). *Necrotizing Enterocolitis (NEC) in Preterm Infants Working Group of the National Advisory Council of Child Health and Human Development (NACHHD:) Report to Secretary, Department of Health and Human Services*. <https://wonder.cdc.gov/lbd-current-expanded.html>
- Ohuma, E. O., Moller, A. B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., Okwaraji, Y. B., Mahanani, W. R., Johansson, E. W., Lavin, T., Fernandez, D. E., Domínguez, G. G., de Costa, A., Cresswell, J. A., Krasevec, J., Lawn, J. E., Blencowe, H., Requejo, J., & Moran, A. C. (2023a). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*, 402(10409), 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)
- Ohuma, E. O., Moller, A. B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., Okwaraji, Y. B., Mahanani, W. R., Johansson, E. W., Lavin, T., Fernandez, D. E., Domínguez, G. G., de Costa, A., Cresswell, J. A., Krasevec, J., Lawn, J. E., Blencowe, H., Requejo, J., & Moran, A. C. (2023b). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*, 402(10409), 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)
- Ohuma, E. O., Moller, A. B., Bradley, E., Chakwera, S., Hussain-Alkhateeb, L., Lewin, A., Okwaraji, Y. B., Mahanani, W. R., Johansson, E. W., Lavin, T., Fernandez, D. E., Domínguez, G. G., de Costa, A., Cresswell, J. A., Krasevec, J., Lawn, J. E., Blencowe, H., Requejo, J., & Moran, A. C. (2023c). National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*, 402(10409), 1261–1271. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00878-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00878-4)
- Ottolini, K. M., Andescavage, N., & Limperopoulos, C. (2021). Lipid Intake and Neurodevelopment in Preterm Infants. *NeoReviews*, 22(6), e370–e381. <https://doi.org/10.1542/NEO.22-6-E370>
- Pace, R. M., Williams, J. E., Robertson, B., Lackey, K. A., Meehan, C. L., Price, W. J., Foster, J. A., Sellen, D. W., Kamau-Mbuthia, E. W., Kamundia, E. W., Mbugua, S.,

- Moore, S. E., Prentice, A. M., Kita, D. G., Kvist, L. J., Otoo, G. E., Ruiz, L., Rodríguez, J. M., Pareja, R. G., ... McGuire, M. K. (2021). Variation in human milk composition is related to differences in milk and infant fecal microbial communities. *Microorganisms*, 9(6), 1153. <https://doi.org/10.3390/MICROORGANISMS9061153/S1>
- Pan American Health Organization. (2023, June 15). *152 million babies born preterm in the last decade - PAHO/WHO* | Pan American Health Organization. https://www.paho.org/en/news/15-6-2023-152-million-babies-born-preterm-last-decade?utm_source=chatgpt.com
- Peila, C., Spada, E., Giuliani, F., Maiocco, G., Raia, M., Cresi, F., Bertino, E., & Coscia, A. (2020). Extrauterine Growth Restriction: Definitions and Predictability of Outcomes in a Cohort of Very Low Birth Weight Infants or Preterm Neonates. *Nutrients*, 12(5), 1224. <https://doi.org/10.3390/nu12051224>
- Picaud, J.-C., Reynolds, P. R., Clarke, P., Van Den Hooven, E., Van Weissenbruch, M. M., Van Lingen, R. A., Goedhart, A., Botma, A., Boettger, R., Van Westering-Kroon, E., Fusch, C., Hascoet, J. M., & Study Group, R. (2025). A novel human milk fortifier supports adequate growth in very low birth weight infants: a non-inferiority randomised controlled trial. *BMJ Open*, 8. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-327282>
- Pillai, A., Albersheim, S., Matheson, J., Lalari, V., Wei, S., Innis, S. M., & Elango, R. (2018). Evaluation of A Concentrated Preterm Formula as a Liquid Human Milk Fortifier in Preterm Babies at Increased Risk of Feed Intolerance. *Nutrients* 2018, Vol. 10, Page 1433, 10(10), 1433. <https://doi.org/10.3390/nu10101433>
- Premkumar, M. H., Pammi, M., & Suresh, G. (2019). Human milk-derived fortifier versus bovine milk-derived fortifier for prevention of mortality and morbidity in preterm neonates. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2019(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013145.pub2>
- Preterm birth: Definitions of prematurity, epidemiology, and risk factors for infant mortality - UpToDate*. (n.d.). Retrieved April 25, 2026, from https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-definitions-of-prematurity-epidemiology-and-risk-factors-for-infant-mortality?utm_source=chatgpt.com
- Quan, M., Wang, D., Gou, L., Sun, Z., Ma, J., Zhang, L., Wang, C., Schibler, K., & Li, Z. (2020). Individualized Human Milk Fortification to Improve the Growth of Hospitalized Preterm Infants. *Nutrition in Clinical Practice*, 35(4), 680–688. <https://doi.org/10.1002/ncp.10366>
- Quan, M., Zhang, Y., Zhang, L., Wang, C., & Li, Z. (2026). Long-term follow-up of a randomized controlled trial on individualized fortification of human milk. *Frontiers in Nutrition*, 12, 1669809. <https://doi.org/10.3389/fnut.2025.1669809>

- Quinn, J. A., Munoz, F. M., Gonik, B., Frau, L., Cutland, C., Mallett-Moore, T., Kissou, A., Wittke, F., Das, M., Nunes, T., Pye, S., Watson, W., Ramos, A. M. A., Cordero, J. F., Huang, W. T., Kochhar, S., & Buttery, J. (2016). Preterm birth: Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunisation safety data. *Vaccine*, *34*(49), 6047. <https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2016.03.045>
- Res, G., Bishara, R. F., Church, P. T., Rosenthal, R., Bishara, R. M., Dupuis, A., Asztalos, E., & Banihani, R. (2024). Growth and Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Born < 26 Weeks Gestation before and after Implementation of a Nutrition-Care Bundle. *Children*, *11*(4), 475. <https://doi.org/10.3390/CHILDREN11040475>
- Reyes, S. M., Paul, T. L., & Ferry, J. (2025). Human Milk Fortification and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birthweight Infants: State of Evidence and Systematic Review with Meta-Analysis. *Nutrients*, *17*(21), 3384. <https://doi.org/10.3390/nu17213384>
- Roggero, P., Liotto, N., Menis, C., & Mosca, F. (2020). New Insights in Preterm Nutrition. *Nutrients*, *12*(6), E1857–E1857. <https://doi.org/10.3390/NU12061857>
- Rosa, F., Yelvington, B., Terry, N., Tripp, P., Pittman, H. E., Fay, B. L., Ross, T. J., Sikes, J. D., Flowers, J. B., Bar-Yoseph, F., & Yeruva, L. (2022a). Evaluation of the Safety of a Plant-Based Infant Formula Containing Almonds and Buckwheat in a Neonatal Piglet Model. *Nutrients*, *14*(7), 1499. <https://doi.org/10.3390/nu14071499>
- Rosa, F., Yelvington, B., Terry, N., Tripp, P., Pittman, H. E., Fay, B. L., Ross, T. J., Sikes, J. D., Flowers, J. B., Bar-Yoseph, F., & Yeruva, L. (2022b). Evaluation of the Safety of a Plant-Based Infant Formula Containing Almonds and Buckwheat in a Neonatal Piglet Model. *Nutrients*, *14*(7), 1499. <https://doi.org/10.3390/nu14071499>
- Saad, K., Aboelgheet, A., Hashim, K., Gad, E. F., Elgenidy, A., Odat, R. M., Sherif, A., Altaweel, A., Zahran, A. B., Kamal, S. K., Elshimy, A., Samir, A., Khaled, A., Ibrahim, A., Elhoufey, A., Dailah, H. G., Alruwaili, T., Atef, H., & Ibrahim, A. (2025). Rice Hydrolysate Formula in Infants and Children Allergic to Cow's Milk: A Systematic Review of Evidence. *Clinical Medicine Insights. Pediatrics*, *19*, 11795565251332172. <https://doi.org/10.1177/11795565251332173>
- Salas, A. A., Gunawan, E., Jeffcoat, S., & Nguyen, K. (2025). Early full enteral nutrition with fortified milk in very preterm infants: a randomized clinical trial. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *121*(5), 1117. <https://doi.org/10.1016/J.AJCNUT.2025.02.019>
- Salas, A. A., Gunawan, E., Nguyen, K., Reeves, A., Argent, V., Finck, A., & Carlo, W. A. (2023). Early Human Milk Fortification in Infants Born Extremely Preterm: A Randomized Trial. *Pediatrics*, *152*(3). <https://doi.org/10.1542/peds.2023-061603>
- Sanchez-Holgado, M., Johnson, M. J., Witte Castro, A., Criado Camargo, S., van den Akker, C. H. P., Alvarez-García, P., Cabrera-Lafuente, M., Jiménez Varas, M. Á., &

- Saenz de Pipaon, M. (2025). Systematic review and meta-analysis of enteral protein intake effects on growth in preterm infants. *Pediatric Research*, 98(5), 1696–1710. <https://doi.org/10.1038/S41390-025-04115-9>;KWRD
- Sawitri, E., Mayulu, H., Kelua, G., Pasir, J., & Samarinda, B. (2024). Combatting stunting: The vital role of animal protein in early childhood nutrition. *Bioactive Compounds in Health and Disease - Online ISSN: 2574-0334*, 7(9), 444–456. <https://doi.org/10.31989/BCHD.V7I9.1419>
- Silveira, R. C., & Procianoy, R. S. (2025a). Effects of Early Nutrition on Premature Infants. *Nutrients*, 17(10). <https://doi.org/10.3390/NU17101648>
- Silveira, R. C., & Procianoy, R. S. (2025b). Effects of Early Nutrition on Premature Infants. *Nutrients 2025, Vol. 17, Page 1648*, 17(10), 1648. <https://doi.org/10.3390/NU17101648>
- Skinner, A. M., & Narchi, H. (2021). Preterm nutrition and neurodevelopmental outcomes. *World Journal of Methodology*, 11(6), 278. <https://doi.org/10.5662/WJM.V11.I6.278>
- Sowden, M., Lagemaat, M. van de, Yumani, D., Niekerk, E. van, & Weissenbruch, M. M. van. (2025). Impact of Energy and Protein Intake on Growth Outcomes in Premature Infants—A Comparison Between a South African and Dutch Cohort. *Dietetics 2025, Vol. 4, Page 53*, 4(4), 53. <https://doi.org/10.3390/DIETETICS4040053>
- Tang, J., Wichers, H. J., & Hettinga, K. A. (2024). Comprehensive evaluation of plant proteins as potential dairy substitutes in infant formula: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 148, 104528. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2024.104528>
- Taylor, S. N. (2024). Evidence-based nutrition for the very preterm infant in 2024. *Jornal de Pediatria*, 100(6), 559. <https://doi.org/10.1016/J.JPED.2024.08.002>
- Thoene, M. K., & Anderson-Berry, A. L. (2018). A review of best evidenced-based enteral and parenteral nutrition support practices for preterm infants born. *Pediatric Medicine*, 1(0). <https://doi.org/10.21037/PM.2018.10.01>
- Tonkin, E. L., Collins, C. T., & Miller, J. (2014). Protein Intake and Growth in Preterm Infants: A Systematic Review. *Global Pediatric Health*, 1, 2333794X14554698. <https://doi.org/10.1177/2333794x14554698>
- Underwood, M. A. (2013). Human milk for the premature infant. *Pediatric Clinics of North America*, 60(1), 189–207. <https://doi.org/10.1016/J.PCL.2012.09.008>
- Vandenplas, Y., De Mulder, N., De Greef, E., Huysentruyt, K., Gastroenterology, P., Health Castle, K., & Brussel, U. Z. (2021). Plant-Based Formulas and Liquid Feedings for Infants and Toddlers. *Nutrients 2021, Vol. 13, Page 4026*, 13(11), 4026. <https://doi.org/10.3390/nu13114026>
- Vandenplas, Y., Hegar, B., Munasir, Z., Astawan, M., Juffrie, M., Bardosono, S., Sekartini, R., Basrowi, R. W., & Wasito, E. (2021). The role of soy plant-based formula

- supplemented with dietary fiber to support children's growth and development: An expert opinion. *Nutrition*, 90, 111278. <https://doi.org/10.1016/J.NUT.2021.111278>
- Verduci, E., Di Profio, E., Cerrato, L., Nuzzi, G., Riva, L., Vizzari, G., D'Auria, E., Gianni, M. L., Zuccotti, G., & Peroni, D. G. (2020). Use of Soy-Based Formulas and Cow's Milk Allergy: Lights and Shadows. *Frontiers in Pediatrics*, 8, 591988. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.591988>
- Vesel, L., Strout, S., Parker, S., Victor, A., Ngatia, B., & Ohuma, E. O. (2026). Implications for Newborn and Child Growth Classification Using INTERGROWTH-21st and WHO Child Growth Standards. *BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology*. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.70186>;PAGE:STRING:ARTICLE/CHAPTER
- Villar, J., Giuliani, F., Bhutta, Z. A., Bertino, E., Ohuma, E. O., Ismail, L. C., Barros, F. C., Altman, D. G., Victora, C., Noble, J. A., Gravett, M. G., Purwar, M., Pang, R., Lambert, A., Papageorgiou, A. T., Ochieng, R., Jaffer, Y. A., Kennedy, S. H., Katz, M., ... Enquobahrie, D. (2015). Postnatal growth standards for preterm infants: The Preterm Postnatal Follow-up Study of the INTERGROWTH-21stProject. *The Lancet Global Health*, 3(11), e681–e691. [https://doi.org/10.1016/S2214-109X\(15\)00163-1](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(15)00163-1)
- Viswanathan, S., Thoene, M., Alja'nini, Z., Alur, P., & McNelis, K. (2025). Body Composition in Preterm Infants: Current Insights and Emerging Perspectives. *Children* 2025, Vol. 12, Page 53, 12(1), 53. <https://doi.org/10.3390/CHILDREN12010053>
- Wang, N., Zhang, J., Wang, B., Yu, Z., Han, S., Wang, H., Chen, R., Gu, L., Gao, Y., Hou, W., & Lu, X. (2022). Transition From Parenteral to Enteral Nutrition and Postnatal Growth in Very Preterm Infants During Their First 28 Days of Life. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 775667. <https://doi.org/10.3389/FPED.2022.775667>
- Wang, Y., Florez, I. D., Morgan, R. L., Foroutan, F., Chang, Y., Crandon, H. N., Zeraatkar, D., Bala, M. M., Mao, R. Q., Tao, B., Shahid, S., Wang, X., Beyene, J., Offringa, M., Sherman, P. M., El Gouhary, E., Guyatt, G. H., & Sadeghirad, B. (2023). Probiotics, Prebiotics, Lactoferrin, and Combination Products for Prevention of Mortality and Morbidity in Preterm Infants: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *JAMA Pediatrics*, 177(11), 1158–1167. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2023.3849>
- Westmark, C. J. (2017). Soy-Based Therapeutic Baby Formulas: Testable Hypotheses Regarding the Pros and Cons. *Frontiers in Nutrition*, 3, 59. <https://doi.org/10.3389/fnut.2016.00059>
- Wiciński, M., Sawicka, E., Gębalski, J., Kubiak, K., & Malinowski, B. (2020). Human Milk Oligosaccharides: Health Benefits, Potential Applications in Infant Formulas, and Pharmacology. *Nutrients*, 12(1), 266. <https://doi.org/10.3390/NU12010266>

- World Health Organization. (2023). *Born too soon Decade of action on preterm birth*.
- Xipsiti, M. (2024). Protein quality evaluation: FAO perspective. *Frontiers in Nutrition*, 11, 1446879. <https://doi.org/10.3389/FNUT.2024.1446879/TEXT>
- Yang, J., Tang, Q., & Zhou, P. (2024). Narrative review of methodological advances in human milk fortification: for better preterm infant growth. *Frontiers in Pediatrics*, 12, 1466528. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1466528>
- Yang, L., Hui, Y., Sangild, P. T., Kot, W. P., Aunsholt, L., Zachariassen, G., Jiang, P.-P., & Nielsen, D. S. (2025). Gut microbiota development in very preterm infants following fortification of human milk. *MSystems*, 10(3), e00916-24. <https://doi.org/10.1128/MSYSTEMS.00916-24>
- Zivaljevic, J., Jovandaric, M. Z., Babic, S., & Raus, M. (2024). Complications of Preterm Birth—The Importance of Care for the Outcome: A Narrative Review. *Medicina*, 60(6), 1014. <https://doi.org/10.3390/MEDICINA60061014>
- Zuppa, A. A., Catenazzi, P., Riccardi, R., & Romagnoli, C. (2015). Specific formulas for preterm infants, how and when. *Italian Journal of Pediatrics*, 41(Suppl 1), A46. <https://doi.org/10.1186/1824-7288-41-s1-a46>