



**UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA**

Escuela de Postgrado Víctor Alzamora Castro

**“NUTRICION ENTERAL COMPLETA EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS AL NACER:
COMPARACIÓN DE DOS ESQUEMAS DE ALIMENTACIÓN EN EL
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS”. 2009”**

**Tesis para optar el grado de Magíster
en Epidemiología Clínica**

Liliana Melchorita Cuba Díaz

**LIMA – PERU
2011**

**MIEMBROS DEL JURADO EXAMINADOR DE LA
TESIS:**

Dra. Claudia Ugarte Taboada Presidente

Dra. Elsa Chea Woo Vocal

Dr. Leandro Huayanay Falconi Secretario

ASESOR DE LA TESIS
Dr. Herminio Hernández Díaz.

*A mis hijos Yassir y Yohaira
por los momentos robados.
A mi madre por su constante apoyo.*

A los profesores: Dr. Herminio Hernández, Dr. César Loza y

Dra. Elia Ortiz

por ser un ejemplo a todos aquellos los que aún nos queda mucho camino

por recorrer...

*A todo el personal del Servicio de Neonatología
del Hospital Edgardo Rebagliati Martins y a la Lic. Nutricionista Ana
Ramírez por su comprensión ayuda y amistad...*

INDICE

Pág.

- **I. INTRODUCCIÓN**

- **II. METODOLOGÍA**

- **III. RESULTADOS**

- **IV. DISCUSIÓN**

- **V. CONCLUSIONES**

- **VI. RECOMENDACIONES**

- **VII. BIBLIOGRAFÍA**

- **ANEXOS**

RESUMEN

ANTECEDENTES: La ganancia de peso de los prematuros menores de 1500 gramos al nacer durante la hospitalización, es un problema, a pesar del uso de leche materna con diferentes fortificantes comerciales, no se conoce los resultados de fortificantes caseros de bajo costo.

OBJETIVOS: Comparar la ganancia de peso, talla, perímetro cefálico y variación del z-score con dos esquemas de fortificación de leche materna. Evaluar las variaciones de la hemoglobina, albúmina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y la estancia hospitalaria con cada esquema de alimentación.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Es un ensayo clínico aleatorizado, controlado a doble ciego.

PERSONAS Y MÉTODO: Se estudió 44 recién nacidos con peso menor de 1500 gramos, estando con nutrición enteral completa. El primer grupo (n=22), recibió leche materna fortificada Esquema 1 (Casero) y el segundo grupo de iguales características (n=22) recibió leche materna fortificada Esquema 2 (Comercial).

RESULTADOS: La ganancia de peso (gr/día), talla (cm/semana) y de perímetro cefálico (cm/semana) fue similar con el Esquema 1 y 2 (24.54±4.45 vs 25.64±5.62; 0.59±0.32 vs 0.54±0.32; 0.62±0.25 vs 0.75±0.21 respectivamente (p>0.05). El z-score al alta de ambos grupos fueron similares: del peso -1.86±0.71 vs -1.68±1.0, de la talla -1.53±0.19 vs -1.26±0.24 y del perímetro cefálico -2.17±2.2 vs 0.94±1.12 respectivamente (p>0.05). La estancia hospitalaria también fue similar en ambos grupos (p>0.05). Al finalizar el estudio, los niveles plasmáticos de albúmina y de fósforo fueron menores con el esquema 1 comparado con el Esquema 2 (3.26±0.11 vs 3.53±0.08mg/dl y 4.81±1.12 vs 6.25±1.07mg/dl respectivamente); p<0.05) así como el delta de calcio (-0.58±1.00 y 0.64±1.28; p<0.05).

CONCLUSIONES: Los dos esquemas de fortificación mostraron resultados similares. A excepción de los niveles plasmáticos de albúmina, calcio y de fósforo que fueron menores con el Esquema 1 pero con rangos de normalidad sin presentar osteopenia de la prematuridad.

SUMMARY

BACKGROUND: Weight gain of infants less than 1500 grams at birth, during hospitalization is a problem, despite the use of breast milk with different commercial fortifier not know the results of fortified low-cost home.

OBJECTIVES: To compare weight gain, height and head circumference and change in the z-score with two schemes of fortification of breast milk. Evaluate changes in hemoglobin, albumin, calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and hospital stay for each feeding scheme.

STUDY DESIGN: A randomized, controlled double-blind.

PERSONS AND METHODS: We studied 44 newborns weighing less than 1500 grams, still with full enteral nutrition. The first group (n = 22) received breast milk fortified Scheme 1 (Home) and the second group with same (n = 22) received breast milk fortified Scheme 2 (Commercial).

RESULTS: Weight gain (g / day), height (cm / week) and head circumference (cm / week) was similar to Scheme 1 and 2 (24.54±4.45 vs 25.64±5.62, 0.59±0.32 vs. 0.54±0.32; 0.62±0.25 vs. 0.75±0.21 respectively, (p> 0.05). The z-score at discharge in both groups were: weight 1.86 ± 0.71 vs -1.68 ± 1.0, height -1.53 ± 0.19 vs -1.26 ± 0.24 and head circumference - 2.17 ± - 2.2 vs 0.94 ± 1.12 respectively. The hospital stay was similar in both groups (p> 0.05). At the end of the study, plasma levels of albumin and phosphorus were lower compared with Scheme 1 with Scheme 2 (3.26±0.11 vs 3.53±0.08 and 4.81±1.12 vs 6.25±1.07mg/dl respectively);p<0.05) and the delta calcium (-0.58±1.00 and 0.64±1.28;p<0.05).

CONCLUSIONS: The two schemes showed similar results. With the exception of plasma levels of albumin, calcium and phosphorus were lower with Scheme 1 but with normal range without showing osteopenia of prematurity.

Keyword: Human milk fortification in Premature.

I. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se ha incrementado la sobrevivencia de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, debido al extraordinario avance en su tratamiento, al mejor conocimiento de la fisiología fetal, a la tecnología de soporte existente, particularmente en los problemas respiratorios, infecciosos y últimamente al manejo nutricional (1,2).

La prematuridad, asociada a un pobre desarrollo y crecimiento durante la etapa neonatal, podrían llevar a desarrollar diabetes, hipertensión, enfermedad coronaria a largo plazo (3), y aumento del riesgo de morir por cardiopatía coronaria isquémica en los varones, a medida que el peso corporal no se va normalizando hasta al año de edad (4). Por tanto el control del crecimiento, mediante el control de las variables nutricionales en esta etapa, es gravitante para evitar morbilidades en etapas posteriores de la vida (4).

Por ello, aparecen diversos protocolos de manejo de nutrición enteral del recién nacido prematuro, y una de ellas es la de fortificación de la leche materna (5), la cual hace posible mejorar el crecimiento del prematuro. Pero uno de los problemas en nuestro país, el porqué no usa siempre fortificación, está relacionado a costos.

PLANTEAMIENTO DE LA INVESTIGACIÓN:

La leche materna tiene ventajas protectoras, inmunológicas (6), económicas (7), psicológicas (8), alérgicas (3,6), de calidad alimenticia (9) y de fácil digestión, pero la cantidad de proteínas y calorías que la componen son insuficientes, originando déficit de la ganancia de peso cuando se corrobora en las curvas de crecimiento postnatal (anexo 1). La OMS refiere que la ganancia de peso debería ser mayor a 15gr/Kg/día luego de la recuperación del peso al nacer.

Por lo mencionado, para la nutrición enteral completa del recién nacido prematuro, se han ideado “fortificadores” de leche materna, que son productos en polvo que se adicionan a la leche materna para darles los elementos faltantes (proteínas y calorías) sin modificar de una forma importante la osmolaridad (10,11).

Este objetivo para nuestro medio solo puede lograrse con la disponibilidad de leche materna fortificada de bajo costo, con baja probabilidad de eventos adversos y accesibles a la población de bajos recursos. Los fortificantes caseros podrían ser una buena opción, ya que su uso está estandarizado en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), y los resultados parecen ser similares a los fortificantes comerciales, con diferencia en los costos, pero aun no estudiados.

Esta forma de aumentar la concentración de elementos nutritivos de la leche materna se utiliza en países industrializados, mediante un producto comercial llamado genéricamente fortificador de leche materna (4, 12,13). Existe trabajos aislados de combinar la leche materna con fórmulas para prematuros (14,15), así tenemos en Colombia (14), y en Texas, su utilización hasta la llegada de los fortificantes comerciales. Ver anexo 2.

Según una revisión sistemática de Cochrane y otros estudios, sugieren que el requerimiento de proteína entre 3 a 4 g/kg/día y el aporte de 105 a 130 Kcal/Kg/día (15,16,17) de la fórmula es suficiente para alcanzar un crecimiento adecuado.

El estudio de Schanler (5,17) y Sisk (18), mencionan menor riesgo de padecer enterocolitis necrotizante, cuando el neonato recibe leche materna en más del 50% de su volumen total indicado habitualmente.

Hill reportó 2,8 veces el riesgo de no tener leche materna, si la madre no estimula su producción láctea hasta después de las 6 primeras semanas de haber nacido el bebé. Por tanto, si se estimula la producción de leche materna antes, habrá mayor disponibilidad en el tiempo (19-21) y el neonato podrá usar fortificantes porque se prepara en leche materna. Lo mencionado es importante, porque si el neonato recibe leche materna más del 80% de su volumen total, mejorará el índice de desarrollo mental (23). Y si además la

ganancia de peso es $\geq 18\text{gr/Kg/día}$ mejoraría el neurodesarrollo del prematuro (24).

Sobre el uso de fortificantes en polvo en leche materna, existen varias formas de fortificación, (4-6, 10, 13, 14, 17, 25-27), refiriéndose mejor ganancia ponderal de peso, talla y perímetro cefálico; e incluso cuando reciben leche materna más fortificantes, el z-score experimenta una caída pero además un crecimiento recuperador a largo plazo (28,29). Por lo expuesto, no deberíamos de usar sólo leche materna en el prematuro, cuando se encuentra con nutrición enteral completa. (45, 46).

A pesar de todo lo mencionado, aún continúan las dificultades en la ganancia de peso, lo cual se verifica con las curvas de crecimiento postnatales extranjeras (30-33) y las del Perú (34,35). Ver Anexo 1.

La revisión Cochrane recomienda investigaciones adicionales en el futuro sobre comparaciones entre diversas preparaciones de leche materna fortificada y la evaluación de resultados a corto plazo y a largo plazo en busca de la composición “óptima” de fortificantes (13).

En la actualidad, la mayoría de las unidades de Neonatología en nuestro medio, no cuentan con fortificantes comerciales, por lo que debemos buscar otras opciones para fortificar la leche materna. Este estudio busca dar una alternativa de fortificación de la leche materna, de bajo costo.

Por tanto, el presente estudio comparó dos tipos de fortificaciones de leche materna, una usando fortificante preparado de leche para prematuros (Esquema 1) y otra con un fortificante comercial (Esquema 2). Por ello, nuestra pregunta de investigación fue ¿Cuánto era la diferencia de ganancia de peso y otros parámetros de crecimiento entre los dos esquemas de fortificación de leche materna en neonatos con peso al nacer menor de 1500 gramos, en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins?

Los objetivos del estudio fueron: Comparar la ganancia de peso (gr/día), talla y perímetro cefálico (cm/semana) y variaciones del z-score con los 2 esquemas de nutrición enteral en prematuros. Adicionalmente se evaluaron las variaciones de la hemoglobina, albúmina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y la estancia hospitalaria con los dos esquemas de alimentación enteral.

II. METODOLOGÍA

El diseño de este estudio es un ensayo clínico aleatorizado, controlado a doble ciego. La asignación de cada participante se realizó utilizando el método de aleatorización en bloques balanceados, se ensambló una serie de bloques, formados por un número determinado de celdas, en las cuales se incluyeron los dos tipos de tratamiento. El número de bloques estuvo determinado por el número de participantes a incluir en el estudio por lo que fueron 6 bloques, y el número de celdas fueron 4 en cada bloque, utilizando la tabla de números aleatorios.

El enmascaramiento fue doble, porque se enmascaró al participante (recién nacido) y al investigador principal.

Criterios de Inclusión de la muestra.

Ingresaron al estudio los neonatos con:

1. Peso menor de 1500 gramos al nacer, nacidos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins y estar hospitalizado en el Servicio de Neonatología hasta el alta o llegar al peso de 1800 gramos.
2. Nutrición enteral completa, habiendo iniciado después de los 10 días de vida y continuar hasta más de una semana.
3. Requerimiento de líquidos totales más 150cc/Kg/día.
4. Requerimiento de calorías más de 90 Kcal. /Kg/día
5. Volumen de leche de su mamá en más del 80% del requerimiento total por vía oral.

6. Examen físico normal, al inicio del estudio y encontrándose en la fase de recuperación nutricional.
7. Autorización de Consentimiento Informado de los padres.

Criterios de Exclusión de la muestra.

Se excluyeron del estudio a los neonatos con:

1. Nutrición endovenosa durante el estudio.
2. Patologías como: cardiopatías, cromosomopatías, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, malformación gastrointestinal y además requerir cirugía abdominal.
3. Ser neonato Gemelo
4. Madre que no tuvieran leche materna o la producción de leche materna sea menos del 80% del volumen total que requiera el recién nacido o la madre ser portadora de VIH.

La intervención:

Consistió en 2 esquemas de alimentación enteral completa:

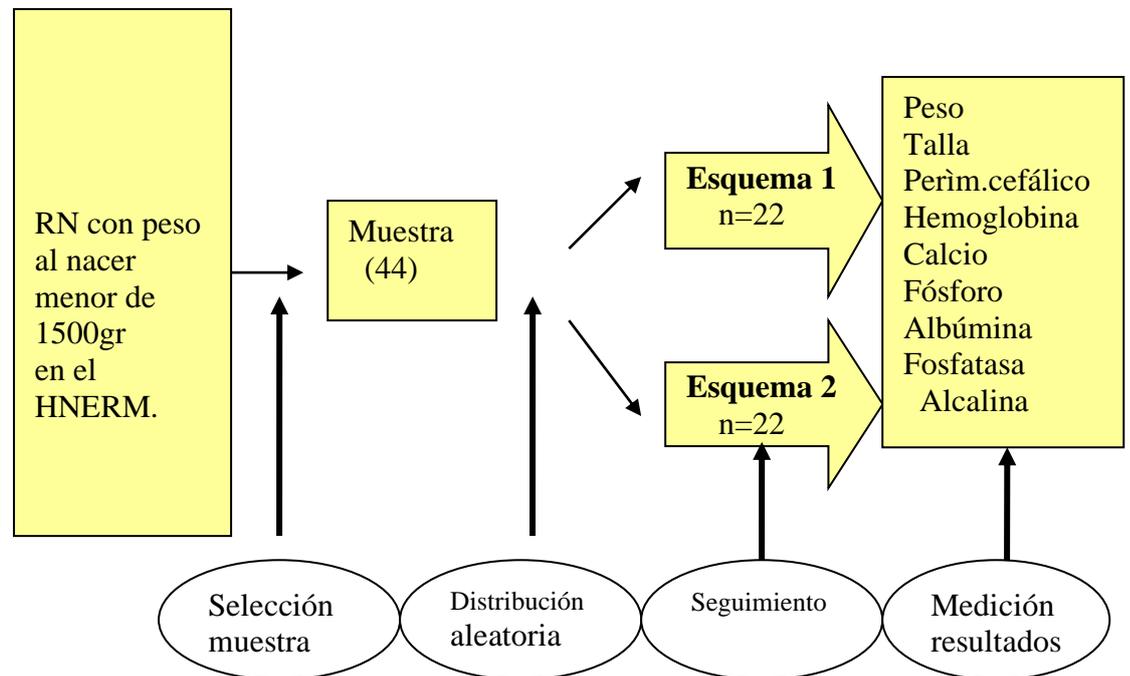
Esquema 1: A la leche materna se le adicionó fórmula para prematuros (fortificante casero). Ver anexo 2 y3

Esquema 2: A la leche materna se le añadió leche fortificada comercial. Ver anexo 2 y 3.

Además todos los neonatos recibieron Calcio y fósforo adicional.

Para el cálculo del tamaño de la muestra se obtuvo los datos del estudio de Patel (20) y Moro (47). Se consideró una diferencia de ganancia de peso 3.5gr/día. Con el programa Stata versión 11, utilizando la comparación de medias para dos muestras independientes con un $\alpha = 0.05$ y un poder de 80% se obtuvo como número de muestra 22 para cada grupo.

Esquema del Estudio



Seguimiento:

Luego de la aleatorización y de la asignación a la intervención (anexo 4), a cada uno de los recién nacidos se les realizó mediciones antropométricas desde el momento que ingresaba al estudio como peso, talla y perímetro

cefálico y luego cada semana hasta el alta, para lo cual se construyó una ficha de datos (Ver anexo 5). Los datos de laboratorio fueron obtenidos de la historia clínica de cada uno de ellos (al ingreso al estudio y al alta), como hemoglobina, calcio, fósforo, albúmina y fosfatasa alcalina. El seguimiento terminó cuando el paciente fue dado de alta en el Servicio o cuando llegó al peso de 1800 gramos sin patología.

Aspectos éticos

Ingresaron al estudio aquellos que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión y además los padres haber autorizado la participación de su hijo firmando el consentimiento informado voluntario, el cual fue aprobado por el Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia y del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. (Anexo 6). Considerándose que ambos esquemas de alimentación eran relativamente comparables y la intervención no conllevaba ningún riesgo para la alimentación de los recién nacidos durante el estudio.

Variables de estudio:

Variables Dependientes:

- **Peso:** Se midió en una balanza calibrada, semanalmente entre las 7 am a 9 am. La balanza que se usó fue digital y se obtuvo el certificado de Calibración oficial inicial (emitidos por entidad certificada). Se llevó a cero antes de cada peso y se controló con pesas patrón. Se expresó en gramos y se realizó una medición, previa

capacitación del personal de enfermería del Servicio de Neonatología. El peso fue tomado por la enfermera de turno y siempre supervisado por el investigador. Si el personal era nuevo o llegaba de vacaciones también se les capacitó.

- **Talla:** Se midió con un tallímetro de madera deslizable semanal. Se expresó en centímetros y se realizó una medición siempre por el investigador.
- **Perímetro cefálico:** Se midió con una cinta métrica, alrededor de la región frontal pasando por la región occipital más prominente. Se expresó en centímetros y se realizó una medición. Previa capacitación del personal que lo realizaba y supervisado siempre por el investigador.
- **Ganancia ponderal gr./día (durante el estudio):**
Peso al alta menos peso al ingreso del estudio en gr dividido entre los días transcurridos durante el estudio
- **Ganancia ponderal gr./Kg./día (durante el estudio):**
Ganancia ponderal gr./día (durante el estudio) dividido entre el peso al ingreso del estudio.
- **Estancia hospitalaria (días):** Se tomó los días transcurridos desde el nacimiento hasta el alta.

Variables de laboratorio:

- **Hemoglobina (gr/dl),** se utilizó el método colorimétrico automatizado con cianmetahemoglobina.

- **Albumina sérica** (mg/dl): Se utilizó el test in vitro para la determinación cuantitativa de la albúmina en suero y plasma con analizadores automáticos con la prueba calorimétrica. Y el reactivo usado fue el tampón citrato.
- **Calcio iónico** (mg/dl): Se utilizó el test calorimétrico con determinado de punto final y blanco de muestra; el reactivo usado fue complexona o cresolftaleína
- **Fósforo sérico** (mg/dl): Se utilizó el método de punto final con muestra en blanco. El reactivo utilizado fue molibdeno de amonio y ácido sulfúrico.
- **Fosfatasa alcalina** (mg/dl): Se utilizó el test in vitro para la determinación cuantitativa de la fosfatasa alcalina en suero y plasma con analizadores automáticos. Los reactivos utilizados fueron 2 amino 2 metil 1 propanol acetato de Magnesio- sulfato de zinc. y el p nitrofenilfosfato.

Variables Independientes:

Dietas: Esquema 1 y Esquema 2, que se detallan en los anexos 2 y 3.

ANÁLISIS DE LOS DATOS. Para comparar variables numéricas sin distribución normal se usó la prueba de rangos de Wilcoxon, y en caso de que tuvieran distribución normal se comparó con el ttest para datos independientes. La variación de la puntuación Z de peso, longitud y perímetro craneal entre el nacimiento y el alta se evaluaron mediante el ttest para datos apareados. Las variables categóricas se evaluaron mediante el

Chi2 y test de Fisher. El z-score se calculó a través del peso del paciente menos peso medio para la misma edad de gestación según las curvas de referencia / desviación estándar del patrón de referencia para la misma edad gestacional, utilizando curvas de crecimiento intrauterina de Fenton (30). Los datos fueron analizados con el Programa de Stata versión 11.

III. RESULTADOS

Se incluyeron 22 recién nacidos en el Esquema 1 y 22 en el esquema 2. Los dos grupos completaron la primera semana de estudio en un 100%, la segunda semana 36 neonatos (72 vs. 77%) y en la tercera semana 15 (33 vs. 32%) ($p>0.05$). Estas dos última semanas no se completó en un 100% porque los neonatos llegaron al peso de 1800 gramos y fueron dados de alta. En la Tabla 1 y Tabla 2, se muestran las características clínicas y demográficas basales de ambos grupos, mostrándose que no hubo diferencias entre ambos al momento del ingreso al estudio.

Mencionar además que los datos del día de máximo porcentaje de pérdida de peso y día de inicio de nutrición enteral completa por tener el valor de p cercanos al 0.05 ($p: 0.06$), se realizó regresión lineal múltiple entre estas variables y la ganancia de peso, talla y perímetro cefálico. Se concluyó que las primeras variables mencionadas predicen confiablemente a las segundas variables y en el 56% ($F: 0.00001$, $R^2:0.56$).

Tabla 1. Características Clínicas y demográficas basales de la población en estudio.

	Esquema 1		Esquema 2		p
	n=22		n=22		
	n	%	n	%	
Sexo					
Hombre	14	63.63	11	50.00	0.83
Mujer	8	36.36	11	50.00	
AEG*	15	68.18	16	72.72	0.5
PEG**	7	31.81	6	27.27	
Morbilidad					
EMH***	8	36.36	7	31.82	0.83
Hiperbilirrubinemia	15	68.18	17	77.27	0.75
Sepsis	6	27.27	7	31.81	0.74

*AEG: Adecuado para la edad gestacional

**PEG: Pequeño para la edad gestacional

***EMH: Enfermedad Membrana Hialina

Tabla 2. Características Clínicas y demográficas basales de la población en Estudio.

	Esquema 1	Esquema2	p
	n=22	n=22	
	Media ± DE	Media ± DE	
Peso al Nacer (gr)	1251.77 ± 209.36	1269.41 ± 182.58	0.99
Talla al Nacer(cm)	38.56 ± 2.58	38.54 ± 1.94	0.54
Perímetro cefálico al Nacer(cm)	26.67 ± 1.96	26.34 ± 1.28	0.83
Peso inicio del estudio(gr)	1387.27 ± 204.20	1331.27 ± 165.78	0.32
Talla inicio del estudio(cm)	39.5 ± 2.08	39.18 ± 1.80	0.59
P. cefálico inicio estudio(cm)	27.76 ± 1.68	27.58 ± 1.50	0.71
Edad gestacional (semanas)	30.77 ± 1.90	30.45 ± 2.2	0.72
Pérdida peso al 7 día (%)	7.46 ± 5.26	7.15 ± 5.81	0.52
Máxima Pérdida Peso (%)	10.38 ± 6.17	10.22 ± 5.1	0.92
Máximo % Perdida Peso(día)	12.77 ± 4.90	12.45 ± 5.24	0.06
Inicio Nutrición EC (día)*	19.59 ± 8.60	15.77 ± 5.44	0.06
Leche materna recibida (%)	91.42 ± 11.06	90.30 ± 10.01	0.85

*Nutrición EC: Nutrición enteral Completa (Inicio del estudio)

En la tabla 3, se muestran los aportes nutricionales recibidos por ambos grupos en todo el periodo de estudio, no hubo diferencias en la cantidad de líquidos y calorías recibidos entre ambos grupos, a excepción de la magnitud de proteínas recibidos donde si hubo diferencias significativas,

los que habían recibido el Esquema 2 tuvieron mayor ingesta de proteínas en la primera semana (p: 0.0001) y en la tercera semana de administración (p: 0.014), estas diferencias observadas en la dieta se explican porque la cantidad de proteínas es más baja con el Esquema 1. Ver Anexo 2.

Tabla 3. Requerimientos nutricionales recibidos

	Esquema 1	Esquema 2	p
	Media ± DE	Media ± DE	
Líquidos (cc/Kg/día)			
1sem(n=22/22)	159.68 ± 9.57	155.72± 6.08	0.27
2sem(n=16/17)	159.7 ± 11.99	156.9 ± 11.10	0.47
3sem(n=8/7)	161.0 ± 20.32	160.2 ± 8.89	0.93
Calorías(Kcal/Kg/día)			
1sem(n=22/22)	131.12 ± 15.79	126.87 ± 13.41	0.34
2sem(n=16/17)	131.34 ± 10.82	129.95 ± 13.89	0.75
3sem (n=8/7)	135.00 ± 26.8	129.00 ± 5.14	0.63
Proteínas (gr/Kg/día)			
1sem(n=22/22)	2.34 ± 0.53	2.94 ± 0.36	0.0001
2sem(n=16/17)	2.41 ± 0.42	4.0 ± 0.94	0.15
3sem(n=8/7)	2.25 ± 0.5	3.08 ± 0.25	0.014

En la tabla 4 y 5, se puede observar las diferencias al ingreso y al alta del estudio en relación al peso, talla, perímetro cefálico y laboratorio en el seguimiento de ambos grupos, no se encontró diferencia en la ganancia de peso, talla, perímetro cefálico. La ganancia de peso (gr/día), talla (cm/sem)

y de perímetro cefálico (cm/semana) fue similar con el Esquema 1 y 2 (24.54±4.45 vs 25.64±5.62; 0.59±0.32 vs 0.54±0.32; 0.62±0.25 vs 0.75±0.21 respectivamente, (p>0.05). La estancia hospitalaria también fue similar en ambos grupos (p>0.05). Al finalizar el estudio, los niveles plasmáticos de albúmina y de fósforo fueron menores con el esquema 1 comparado con el Esquema 2 (3.26±0.11 vs 3.53±0.08mg/dl y 4.81±1.12 vs 6.25±1.07mg/dl respectivamente), p<0.05) así como el delta de calcio (-0.58±1.00 y 0.64±1.28; p<0.05). y la fosfatasa alcalina fue significativamente mayor con el Esquema 1.

Tabla 4. Variación en la ganancia de peso, talla, perímetro cefálico y prueba de laboratorio en el periodo de estudio.

	Esquema 1	Esquema 2	p
Parámetros antropométricos	(n=22)	(n=22)	
	Media ± DE	Media ± DE	
Desde el nacimiento hasta el alta:			
Ganancia peso total(gr/Kg/día)	19.65 ± 4.29	20.08 ± 4.01	0.73
Ganancia peso total(gr./día)	24.07 ± 4.7	25.57 ± 6.7	0.39
Desde el ingreso al estudio hasta alta:			
Ganancia peso (gr/Kg/día)	18.53 ± 4.34	19.72 ± 5.41	0.42
Ganancia peso (gr/día)	24.54 ± 4.45	25.64 ± 5.62	0.47
Ganancia talla (cm/sem)	0.59 ± 0.32	0.54 ± 0.32	0.63
Ganancia perímetro cefálico(cm/sem)	0.62 ± 0.25	0.75 ± 0.21	0.07

Tabla 5. Variación en las pruebas de laboratorio en el periodo de estudio.

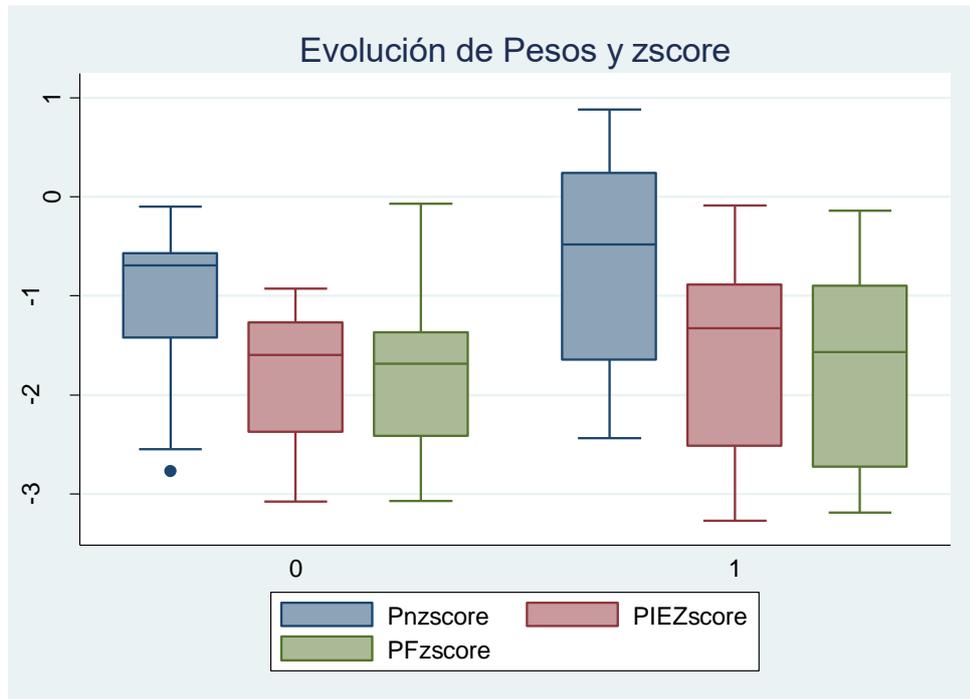
Pruebas de Laboratorio		Esquema 1	Esquema 2	p
		Media ± DE	Media ± DE	
Hemoglobina	Inicio (n=22/21)	14.51 ± 2.56	14.56 ± 3.38	0.34
	Final (n=18/18)	10.39 ± 1.66	11.03 ± 2.32	
	Delta	-4.42±0.58	-3.69±0.74	0.45
Albúmina	Inicio (n=18/15)	3.35 ± 0.44	3.27 ± 0.31	0.58
	Final (n=14/17)	3.26 ± 0.11	3.53 ± 0.08	0.049
	Delta	-0.07±0.42	-0.09±0.39	0.32
Calcio	Inicio (n=21/20)	4.51 ± 1.13	4.02 ± 1.30	0.60
	Final (n=16/18)	4.14 ± 1.09	4.69 ± 1.21	0.051
	Delta	-0.58±1.00	0.64±1.28	0.02
Fósforo	Inicio (n=15/16)	3.91 ± 1.27	4.51 ± 1.32	0.2
	Final (n=14/16)	4.81 ± 1.12	6.25 ± 1.07	0.012
	Delta	0.85±0.81	1.76±1.37	0.08
Fosfatasa alcalina	Inicio (n=19/17)	329.7 ± 161.27	412.5 ± 129	0.2
	Final (n=20/16)	417.3 ± 135.7	401.7 ± 129	0.72
	Delta	104.0±141.7	-22.9±140.16	0.02

En la tabla 6 y Gráfico 1 se puede apreciar la evolución de las medidas antropométricas evaluadas con el z-score. El z-score al nacimiento, al inicio del estudio y al final del estudio no mostró diferencias significativas. El z-score al alta de ambos grupos fue: del peso -1.86 ± 0.71 vs -1.68 ± 1.0 , de la talla -1.53 ± 0.19 vs -1.26 ± 0.24 y del perímetro cefálico -2.17 ± 2.2 vs 0.94 ± 1.12 respectivamente. En el gráfico 1 se observa además que con ninguno de los dos esquemas paso el 0 del z-score.

Tabla 6. Evolución de medidas antropométricas expresada en z-score

	Esquema 1	Esquema 2	
	n=22	n=22	p
	Media \pm DE	Media \pm DE	
Nacimiento			
Peso	-0.99 ± 0.76	-0.67 ± 1.03	0.24
Talla	-1.18 ± 1.13	-0.96 ± 1.26	0.54
Perímetro Cefálico	-1.2 ± 0.99	-1.1 ± 1.3	0.83
Inicio del estudio			
Peso	-1.79 ± 0.65	-1.57 ± 1.01	0.39
Talla	-2.07 ± 1.07	-1.5 ± 1.60	0.17
Perímetro Cefálico	-1.83 ± 0.17	-1.57 ± 0.21	0.35
Final del estudio			
Peso	-1.86 ± 0.71	-1.68 ± 1.0	0.51
Talla	-1.53 ± 0.19	-1.26 ± 0.24	0.38
Perímetro Cefálico	-2.17 ± 2.2	0.94 ± 1.12	0.89

Gráfico 1. Valores del z-score del peso al nacer, al inicio del estudio y final del estudio.



Pnzscore: Z-score del peso al nacer

PIEZscore: Z-score del peso al inicio del estudio

PFzscore: Z-score de peso al final del estudio

Durante el periodo de estudio, ningún paciente presentó algún evento adverso.

No se encontró diferencias en los días de estancia hospitalaria entre ambos grupos (35.18 ± 9.5 vs. 35.04 ± 10.79 ; $p: 0.96$).

IV. DISCUSIÓN

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martíns, 1 de cada 52 nacimientos son menores de 1500 gramos (RNMBP), según consta en el Sistema de Vigilancia Perinatal de EsSalud, ésta cifra es mayor a lo presentado a nivel nacional, ello se explica por ser uno de los hospitales de referencia para EsSalud (37, 38, 39,40).

Los avances en obstetricia y cuidados intensivos neonatales han favorecido un incremento de la sobrevivencia de los RNMBP en el 2009 (76.3%). Por ello la nutrición adecuada en la etapa fetal y neonatal, se convierte en un factor clave, porque ayudará a evitar la desnutrición y logrará prevenir el “Síndrome metabólico en la edad adulta” (41,42) y otras patologías.

Las curvas de crecimiento postnatal son una herramienta importante para el neonatólogo (3,5,13,17,18,31), porque nos sirven para evaluar el crecimiento y en cuanto la curva se aparte de lo esperado reajustamos la alimentación, mejoramos el aporte calórico e identificamos las circunstancias que puedan ser responsables del crecimiento insuficiente. Por ello nuestro interés como neonatólogo, se centra en la evaluación de la ganancia ponderal (luego de la máxima pérdida de peso neonatal, de la recuperación del peso al nacimiento y del inicio de la nutrición enteral completa). Y es la ganancia definida de peso, el tercer componente de la

curva de crecimiento que cuenta con indicadores nutricionales, que califican la cantidad de nutrientes aportados (cantidad de calorías, proteínas y volumen). Por lo que nuestro estudio evaluó la diferencia de ganancia de peso, talla y perímetro cefálico entre los dos esquemas de fortificación de leche materna en neonatos que tuvieron peso al nacer menor de 1500 gramos en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins.

Con respecto a la seguridad del fortificante utilizado; en los 2 esquemas, se contó con leche materna la cual la madre de cada recién nacido se extrajo (no se utilizó leche de banco, ni otra leche que no haya sido de su mamá), siempre bajo la supervisión del Servicio de Nutrición para la extracción con todas las medidas de asepsia, y luego siguió el protocolo del Servicio para el uso de fortificantes como se explica en el Anexo 3. Ambos procedimientos de fortificación habían sido utilizados en el Servicio de Neonatología en el Hospital Edgardo Rebagliati en la práctica diaria sin que existieran eventos adversos escritos. Esta práctica alimentaria fue iniciada por la nutricionista Kelly Hawthorne en Texas y usada aquí hasta que aparecieron los fortificadores comerciales, habiendo sido utilizados inicialmente en neonatos con displasia broncopulmonar. (Protocolo del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins).

No se midió la osmolaridad de las leches, porque hay estudios donde reportan no encontrar eventos adversos descritos u observados tanto

con el fortificante casero (14) como el fortificante comercial (3,9). Por ello se decidió que no era necesario comprobar la osmolaridad de los esquemas utilizados.

Según una revisión de Cochrane 2006 (15) menciona que un producto más alto de la proteína ($\geq 3\text{g/kg/día}$ y $< 4\text{g/kg/día}$) de la fórmula acelera aumento de peso. De acuerdo con el aumento creciente del nitrógeno, esto indica muy probablemente un aumento en masa magra del cuerpo. Aunque el aumento acelerado del peso se considera ser un efecto positivo, el aumento en otras medidas del resultado examinadas puede representar un efecto negativo o ambivalente. Éstos incluyen niveles elevados del nitrógeno de urea de sangre y acidosis metabólica creciente. La literatura actual, plantea como inadecuada las recomendaciones específicas de productos de muy de alto valor proteico ($> 4\text{g/kg/día}$), por lo tanto en nuestro estudio el rango de proteínas que se ha empleado esta dentro de los rangos permitidos, de tal manera que garantizan un incremento de peso, por lo que el neonato no se vio perjudicado en ningún momento. Utilizando leche materna con fortificantes se llega de 3,1 a 3,25 gr de proteínas x 100 Kcal y si recibiría leche materna sin fortificantes recibiría 1,4 gramos por cada 100 Kcal (16). La leche materna con fortificantes a utilizar en este estudio, tienen similares componentes, a excepción, de cantidad de proteínas de calcio y de fósforo, mencionando que el esquema 1 se encuentra en rangos inferior normal. Además, los neonatos que siguieron el Esquema 1 y 2

recibieron Calcio y Fósforo adicional según protocolo del Servicio de Neonatología. (Ver Anexo 2).

La ingesta de 105-130 Kcal/Kg/día asegura el requerimiento nutricional para lograr una adecuada ganancia ponderal, esto fue alcanzado en nuestro estudio en ambos grupos de fortificación desde el inicio hasta el final de este estudio (48).

La mejor ganancia peso, del estudio de Chirinos (37), se podría explicar porque se tomó en cuenta la ganancia de peso desde que el recién nacido recupera el peso al nacer hasta el alta, pero consideró en este grupo tanto los niños que recibieron leche materna con fortificantes como fórmula de prematuros y ambas. En nuestro estudio solo recibieron leche materna con fortificantes.

Al igual que otros estudios prospectivos en los que se ha valorado los efectos de la administración de fortificantes en leche materna con diferente contenido energético proteico (14, 17, 18, 25, 27,28), ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones clínicas, demostrando que se trata de una pauta de alimentación segura.

Con respecto a referencia a trabajos previos. Se han publicado ensayos clínicos sobre crecimiento de los RNMBP realizados en un periodo corto de tiempo y controlando nutrición recibida por los niños como los de Babson

1969, Okamoto 1982, Huston 1983, Lucas 1984, Kashyap 1986, Whyte 1986, Carey 1987, Greer 1988. Polberger 1989, Kashyap 1990, Boehm 1993, Picaud 1994). El objetivo de estos estudios fue demostrar la influencia entre la nutrición y el crecimiento (43). Con la revisión de cada uno de estos estudios se concluye que en óptimas condiciones se puede superar el crecimiento fetal teórico, en 15gr/Kg/día para el peso (Sparks 1992), en 1,1 cm/s para la talla y en 0.8 cm/s para el perímetro cefálico (Manser 1984). Es importante señalar que los estudios fueron iniciados después de la segunda semana de vida y solo desde el momento en que los niños estaban recibiendo nutrición enteral exclusiva y en unas condiciones clínicas favorables. En el resto no hacen comparaciones de curvas de referencia, pero solo en el trabajo de Greer y Mc Cormik (Greer 1988) a pesar del ritmo de crecimiento superior al fetal teórico, se observa que los niños no alcanzaron el percentil 50 al finalizar el estudio. Nuestro estudio también supera los 15gr/Kg/día pero la talla ni el perímetro cefálico no superan el crecimiento fetal, así tenemos que la ganancia de peso (gr/día) desde la recuperación del peso al nacer hasta el alta fue: 24.07 ± 4.7 vs 25.57 ± 6.7 $P=0.39$, la ganancia de talla (cm/sem) fue 0.59 ± 0.32 vs 0.54 ± 0.32 y perímetro cefálico (cm/sem): 0.62 ± 0.25 vs 0.75 ± 0.21 Pero esta es realizada en otra población. Todas las otras poblaciones mencionadas no son peruanas (4- 6, 10, 13, 14, 17, 25, 26,47). A excepción del estudio de Were que tiene perímetro cefálico y talla menor que nuestro estudio, pero este consideró además del grupo de leche materna fortificada, al grupo leche materna sin

fortificar. Estos resultados se asemejan a los estudios de Schanler sobre todo, en lo referente al peso.

En lo que respecta a la referencia Internacional de crecimiento postnatal; por razones estadísticas, los datos de la población de estudio deben relacionarse con la población de referencia mediante el z-score, mejor que con el porcentaje de mediana. El z-score representa la distancia del valor observado a la media de la curva de referencia, expresado en unidades de desviación estándar (Waterlow 1977), cuya fórmula es $(\text{valor antropométrico} - \text{valor de la media}) / \text{desviación estándar}$. Por lo tanto se pueden comparar grupos de niños diferentes, ya que en el z-score está implícita la edad. Se consideró, en nuestro estudio, el z-score de Fenton por tener el mayor número de muestra en el grupo de prematuros < 1500 gramos.

Las curvas de crecimiento se pueden considerar planteadas para que un niño normal siga la línea de crecimiento, destinada desde el nacimiento, más o menos paralela a las líneas de referencia. Según esta premisa la correlación del peso a lo largo de la vida debería mantenerse estable, en lo que matemáticamente se expresaría por un índice de correlación del z-score muy próximo a 1. Los estudios de Cole (1984) y Wright y col (1994) sobre ganancia ponderal muestran un descenso progresivo en el índice de correlación del peso en las primeras semanas de vida. Para nuestro estudio el z-score comparado al nacer con el alta fue semejante a otros estudios

(44). Así, Costa menciona que el uso de leche materna sin fortificantes está relacionada a una caída progresiva del z-score respecto a los estándares fetales y en los grupos de neonatos que reciben leche materna más fortificantes experimentan una caída, pero, además un crecimiento recuperador a largo plazo (28,29).

Con respecto a la variación de laboratorio en los dos esquemas: Se tiene que tanto la hemoglobina, calcio, fosfatasa alcalina son semejantes en ambos grupos, pero sus resultados se tomarán con cuidado ya que estos exámenes no se realizaron en el 100 % de los niños estudiados.

Con relación a los niveles de albúmina; el esquema con el fortificante comercial presentó niveles de albúmina mayor que el esquema con el fortificante casero (3.53 ± 0.08 vs. 3.26 ± 0.11 ; $p < 0.05$), pero al evaluar la variación del delta de albúmina no se encontraron diferencias estadísticas, sin embargo el nivel sérico de albúmina en ambos grupos se encuentran en rangos adecuados aceptados para prematuros, ya que en ambos los niveles de albúmina al finalizar el estudio fueron mayores de 3 gr/dl (25,28,48).

Los niveles de calcio disminuyeron con el esquema 1 y aumentaron con el esquema 2 (-0.58 ± 1.00 vs. -0.64 ± 1.28 ; $p: 0.02$), pero los valores de ambos esquemas se encuentran dentro de los rangos de normalidad si bien el esquema 1 el valor del calcio se encuentra en el límite inferior normal, por tanto no se encuentra con hipocalcemia (49).

Con relación a los niveles de fósforo sérico; fueron mayores con el esquema 2, pero no llega a hiperfosfatemia (6.25 ± 1.07 vs. 4.81 ± 1.12 ; $p < 0.05$), ambos valores séricos mostrados son aceptables en prematuros. En el Esquema 1 se encuentra en el límite inferior normal (49).

Los niveles del delta de la fosfatasa alcalina fueron mayor con el Esquema 1 pero sus valores son aceptables en prematuros, así como los valores séricos de calcio y fósforo son normales por lo que no presentan Osteopenia de la Prematuridad (49,54)

Las recomendaciones sobre la cantidad de calcio y fósforo que debieran recibir los prematuros son variables, es por ello que se decidió incluirlos en este estudio y ver qué sucedía con estos minerales. Actualmente no hay datos controlados aleatorizados que evalúen los resultados clínicos del suplemento de calcio y fósforo en la leche materna para neonatos prematuros en los cuales basar recomendaciones para la práctica. Los estudios clínicos futuros deberán evaluar los beneficios clínicos y los efectos adversos potenciales del suplemento de minerales en la leche materna. Esto puede hacerse mejor en el contexto de la manipulación de la composición de fortificantes de leche materna con múltiples nutrientes (carbohidratos, proteínas y minerales) (50).

Por ello, mostramos las diferentes recomendaciones de calcio y fósforo en el prematuro (Anexo 7), de las diferentes sociedades como la

Canadiense, Americana, Europea e Iberoamericana (48,51). En nuestro estudio vemos que la cantidad recibida en el esquema 1 está descrita como aceptable por la Sociedad Europea (calcio 84mg/Kg/día). Y la del esquema 2, es un promedio de todos los consensos (184mg/Kg/día) (Anexo 2,7).

En esta investigación, no se realizó el estudio de excreción de metabolitos proteicos en orina, porque si bien sabemos que valora el estado nutricional proteico, su utilidad clínica en recién nacidos es limitada por la necesidad de una colección de orina de 24 horas.

Con respecto al tamaño de la muestra: El principal inconveniente de este trabajo, así como la mayoría de trabajos publicados referentes a intervenciones nutricionales en prematuros, es la dificultad para obtener muestras de gran tamaño, nosotros calculamos el tamaño muestral (Programa Stata v11) y obtuvimos 22 neonatos para cada grupo para una diferencia esperada de 3,5 gr de un esquema versus el otro.

Para evitar el sesgo de medición o resultado, se realizó la valoración antropométrica del peso y del perímetro cefálico por la enfermera de turno, previamente capacitada y supervisada siempre por el mismo investigador, cegado para el tipo de tratamiento. Además se usó una balanza calibrada previa a cada medida y se llevó a cero antes de pesar controlándose con pesas patrón. Los datos referentes a la valoración de la talla, al no disponer de un tallímetro tipo Harpenden, se obtuvieron por un único investigador, mediante el uso de una cinta métrica inextensible en un tablero. Dado que

este método puede estar sujeto a medición, los datos referentes a la longitud deben analizarse con mayor cautela. (36).

Referente al sesgo de selección: El estudio se realizó en un hospital, en razón a que los neonatos que nacen con peso menor de 1500 gramos no viven fuera del hospital, sino dentro, y que acuden a los hospital de mayor resolución para su sobrevivencia, por lo que se disminuye este sesgo ya que representan a la población general para aplicar la terapia nutricional. Así mismo, las características clínicas y demográficas de la población en estudio no tienen diferencias significativas al momento de ingresar al estudio.

El sesgo de confusión se controló porque fue aleatoria la asignación de los participantes.

V. CONCLUSIONES

En los recién nacidos menores de 1500 gramos al nacer que recibieron alimentación enteral completa:

- El uso de ambos esquemas de fortificación de leche materna no mostró diferencias en: la ganancia de peso, talla, perímetro cefálico, variaciones en el z-score y estancia hospitalaria.
- La albúmina sérica, al final del estudio, en ambos grupos es mayor a 3gr/dl valor aceptable en neonatología para el crecimiento neonatal.
- Con el esquema 1 se encontró una reducción del calcio y fósforo sérico y un incremento significativo de la fosfatasa alcalina, pero con valores que no cumplen criterios para el diagnóstico de osteopenia de la prematuridad.

VI. RECOMENDACIONES

Para nuestro estudio, en RN prematuros <1500 gramos al nacer que se encuentran en alimentación enteral:

- Puede utilizarse cualquiera de los dos esquemas de fortificación.
- Si se usa el esquema de fortificación 1 podría adicionarse más calcio y fósforo a la nutrición enteral de lo recomendado en el protocolo del Servicio de Neonatología del HNERM y vigilar dichos minerales de sangre al alta.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Georgieff M. Requerimiento de Nutrientes para RN pretérminos. Neonatología. Avery Editorial Médica Panamericana. 3ra Edición. 2001; 363-372.
2. Herid W, Kashyap S. Protein and amino acid requirements Fetal and Neonatal Physiology. Polin. Philadelphia. Forx. WWW.1998; 654-665.
3. Barker DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. Lancet 1993; 341:938-941.
4. Lucas A, Fewtrell MS, Morley R. Randomized outcome trial of human milk fortification and developmental outcome in preterm infants. Am J Clin Nutr. 1996.64(2):249-50.
5. Schanler RJ. Evaluation of the evidence to support current recommendations to meet the needs of premature infants: the role of human milk. American Journal of Clinical Nutrition.2007. 85(2): 625-628.
6. Walker WA. Toussaint G. Absorption of protein and protein fragments in the Developing intestine role in immunologic allergic reactions. Pediatrics. 1985.75(1): 172-176.
7. Denne SC. Energy Requirements. En Fetal and neonatal physiology. Polin, RA Fox WW, Second ed. Philadelphia. WBSaunders Co. 1998; 307-314.
8. Cohen SP. High tech-soft touch: breast-feeding issues. Clin Perinatol 1987; 14: 187-196.

9. Carlson SE. Very long chain fatty acids in the developing retina and brain. En Polin RA, Fox WW. Fetal and Neonatal Physiology. Second. Philadelphia: WB Saunders Co 1998; 504-514.
10. Ehrenkranz RA, Gettner PA, Nelli CM. Nutrient balance studies in premature infants fed premature formula or fortified preterm human milk. J Pediatr Gastroenterol Nutr .1989; 8:58-67.
11. Ernest JA, Gross SJ. Type and methods of feeding for infants. En: Polin RA, Fox WW eds. Fetal and neonatal physiology. Philadelphia: WB Saunders Co 1998; 363-383.
12. Ernest JA, Williams JM, Glick MR, Lemons JA. Osmolality of substances used in intensive care nursery. Pediatrics. 1983; 72:347-352.
13. Kuschel CA, Harding JE. Multicomponent fortified human milk for promoting growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2004.(1)
14. Hoyos A. Fortified Breast Milk versus Formula for Premature neonates weight gain and high volume intake on demand. Estudio del hospital Infantil Lorencita Villegas de Santos y Hospital Simón Bolívar (tesis de Pediatra.). Bogotá. 1992- 1994.
15. Premji SS, Fenton T, Sauve R. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2006. 25(1):CD003959.
16. Adamkin DH. Nutritional Strategies for the Very Low Birth weight Infant. Cambridge University. USA. New York. 2009. 1-183.

17. Schanler RJ. Feeding strategies for premature infants: beneficial outcomes of feeding fortified human milk versus preterm formula. *Pediatrics* .1999; 1150-7.
18. Sisk PM, Lovelady CA. Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Journal Perinatol*. 2007; 27:428-433.
19. Hill PD, Aldag JC, Chatterton RT. Comparison of milk output between mothers of preterm and term infants: the first 6 week after birth. *J. Human Lact*. 2005.21(1): 22- 30.
20. Patel AL. The Evidence for Use of Human Milk in Very Low-birthweight Preterm Infants. *NeoReviews*.2007.8 (11):459.
21. Torres G. Argés L. Alberto M. Leche humana y nutrición en el prematuro pequeño. *Nutrición hospitalaria*. 2004. 29(4):236-242.
22. De Curtis M. Candusso M. Effect of fortification on the osmolality of human Milk. *Arch. Dis Child fetal Neonatal*. 1999; 81: 141-143.
23. Vohr BR. Persistent Beneficial Effects of Breast Milk Ingested in the Neonatal Intensive Care Unit on Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants at 30 Months of Age. *Pediatrics*. 2007.120 (4): 953-959
24. Ehrenkranz RA. Dusick AM. Vohr BR. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopment and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006; 117:1253-1261.

25. Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Adjustable fortification of human milk fed to preterm infants: does it make a difference?. *J Perinatol.* 2006.26(10):591-2.
26. Mukhopadhyay K, Narnag A, Mahajan R. Effect of human milk fortification in appropriate for gestation and small for gestation preterm babies: a randomized controlled trial. *Indian Pediatr.* 2007.44(4):286-90.
27. Were FN, Bwibo NO. Early growth of very low birth weight infants. *East African Medical Journal.* 2006.83 (3):84-89.
28. Costa Orvay JA. Crecimiento y Composición corporal en prematuros extremos alimentados mediante fórmulas con diferente contenido proteico- calórico. Tesis para optar el grado de Doctor en Medicina y Cirugía. Barcelona España.2006.
29. X Krauel, J Figueras. Restricción postnatal del crecimiento en recién nacidos españoles de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas. *An. Pediatr.* 2008. 68 (3): 206-12.
30. Fenton TR, Sauve RS. Using the LMS method to calculate z-score for the Fenton preterm infant growth chart. *Eur J Clin Nutr* 2007.61(12):1380-5.
31. Ehrenkranz RA et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*, 1999, 104(2 Pt 1):280–9.
32. Carrascosa Lezcano, A. Ferrández Longásb, D. Yeste Fernández. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc).* 2008;68(6):544-51

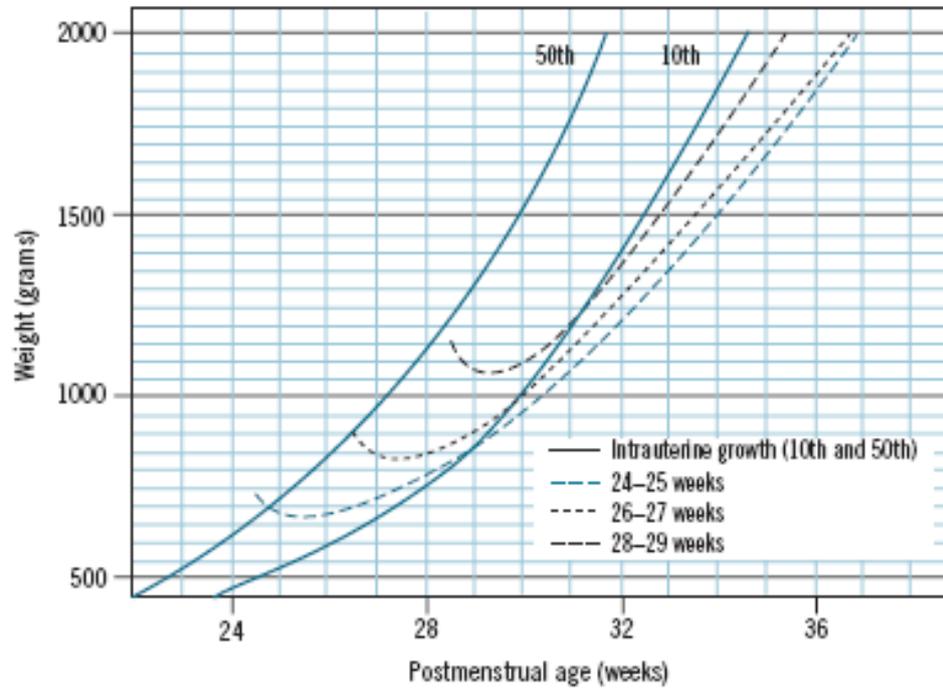
33. Fenton TR, Mc Millan DD. Nutrition and growth analysis of very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1990; 86:378-83.
34. Ticona M. Curvas de crecimiento intrauterino propias del Perú. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. *Rev Per Med Salud Publica* .2007; 24 (2).
35. Cuba LM. Curvas de Crecimiento Postnatal en RNBP. HNERM. 2004. Tesis Postgrado para neonatología. UNMSM. Perú.
36. Corkins MR, Lewis P, Cruse W. Accuracy of infant admission Lengths. *Pediatrics* 2002; 109:1108-1111.
37. Chirinos J. Oliveros M. Nutrición parenteral total en el RNMBP. *Diagnóstico (Perú)*. 2000.39 (2):87-93.
38. Oliveros M. Chirinos J. RN de muy bajo peso al nacer con enfermedad hipertensiva del embarazo. *Rev.Per. Ped (Lima)*. 2000. 12(1):52.
39. Oliveros M. Franco O. Crecimiento intrahospitalario del RN de peso muy bajo de madre preecláptica. *Diagnóstico (Perú)* .1999.38 (4):177-181.
40. Oliveros M. Curvas de Crecimiento Postnatal de RNMBP en el Perú. Proyecto Cosise. XXII Congreso de Peruanos de Pediatría. Arequipa. 2002.
41. Morley R, Lucas A. Nutrition and cognitive development. *Br Med Bull*. 1997.53: 123-34.
42. Seckl JR. Physiologic programming of the fetus. *Clin perinatol*. 1998.25:939-962.

43. Cidràs M. Análisis de nutrición y crecimiento de los RN de muy bajo peso. Tesis Doctorado de Ciencias. España. 1998.
44. Maureen Hack, MB Growth of Very Low Birth Weight Infants to Age 20 Years. *Pediatrics*. 2003.112 (1): 30-38
45. Henderson G, Anthony MY, McGuire W. Formula milk versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. 4:vCD002972.
46. O'Connor, DL.Jacobs, J; Hall, R; Adamkin, David. Growth and Development of Premature Infants Fed Predominantly Human Milk, Predominantly Premature Infant Formula, or a Combination of Human Milk and Premature Formula. *Journal of Pediatric Gastroenterology& Nutrition*.2003. 37(4): 437-446.
47. Moro GE. Minoli I. Ostrom M. Fortification of human milk: evaluation of a novel fortification scheme and of a new fortifier. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1995.20 (2):162-72.
48. Groh S. Thompson M. Recommended Enteral Nutient intakes. *Nutritional Care for High- Risk Newborns. USA*.2000; 15: 231-302. 663-665.
49. Osteopenia de la Prematuridad. Hospital Británico. Departamento de Pediatría. Unidad Neonatal. *Arch Pediatr Urug* 2006. 77(3): 290-292.
50. Kuschel CA, Harding JE. Leche materna con suplemento de calcio y fósforo para neonatos prematuros. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007. 4: vCD003310.

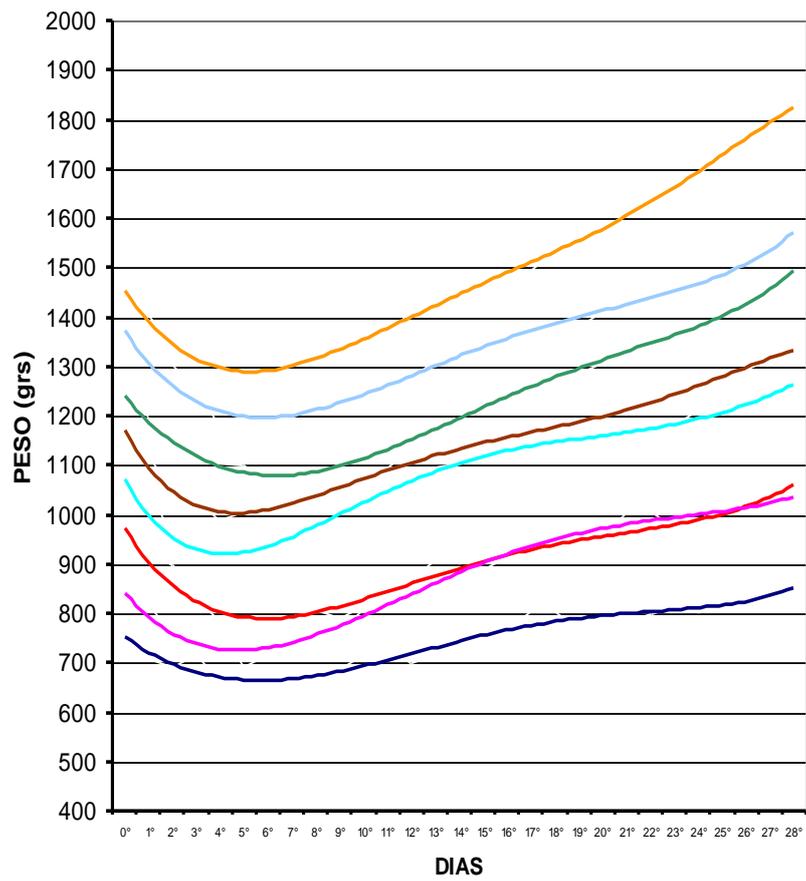
51. Nutrición del Recién Nacido Enfermo. Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN). VII Congreso de SIBEN. Cuba. Noviembre 2010.
52. Klein CJ. Nutrient requirements for Preterm Infant formulas. *J. Nutr.* 132:1395-1577.
53. Barrett B. Hall R. Schanler RJ. Enhanced Growth of Preterm Infants Fed a New Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized, Controlled Trial. *Pediatrics* Vol. 106 No. 3 September 2000, pp. 581-588.
54. Kuschel CA. Harding JE. Leche materna reforzada con componentes múltiples para la promoción del crecimiento en recién nacidos prematuros. *Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford.

ANEXOS:

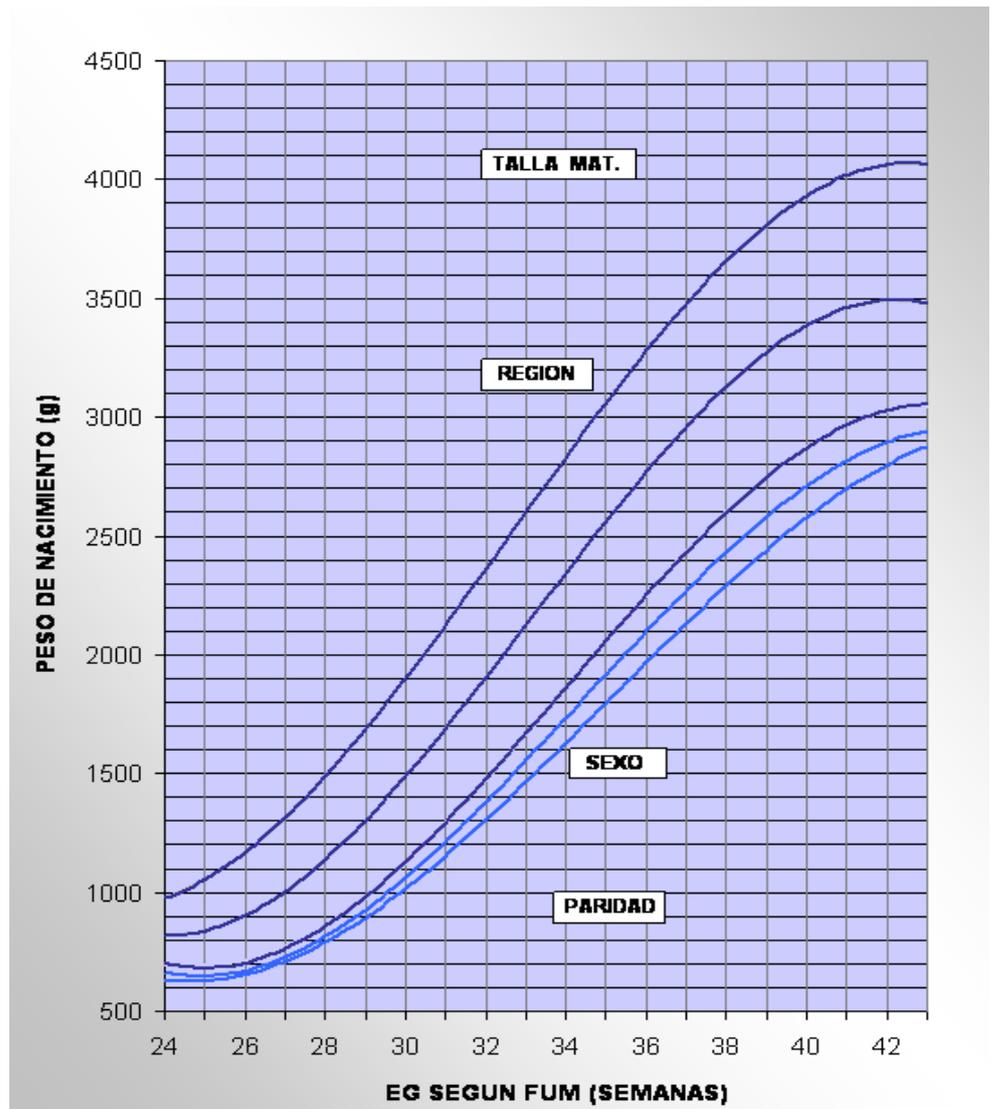
Anexo 1: Curvas de Crecimiento



1.1 Ehrenkranz RA et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999.104(2Pt 1):280-9. Líneas celestes continuas: crecimiento intraútero, líneas punteadas crecimiento extrauterino hospitalizado.



1.2. Cuba L. Curvas de Crecimiento Postnatal en RNBPN. HNERM. 2003-2004. (35).



1.3 Curvas de crecimiento intrauterino del Perú.2007 (34).

Anexo 2: Resumen de Contenido de nutrientes: (48, 52,53)

Tipos de Leche	Calorías	Proteínas	Carbohidratos	grasa	Calcio	Fósforo
En 100cc de leche	Kcal/dl	gr/100ml	gr/100ml	gr/100 ml	mg/100 ml.	mg/100 ml.
Leche materna Madura (100cc)	68	1,05	7,2	3,9	28	14
Leche materna Prematuros(4ta sem)	68	1,4	7,3	3,9	21	13
Enfamil Prematuros 16.5%(24cal/onza)	81	2,4	8,9	4,1	97	53
Leche materna 100cc más 4 sobres de 0,7 gramos de Enfamil Prematuros (20cal/onza) Esquema 1	82	1,8	8,8	4,6	37,5	22
Leche materna 100cc mas 4 sobres Enfamil Prematuros Fortificantes Esquema 2	80	2,1	10	4	111	58

Para el Esquema 1: se utilizó la leche en polvo: Enfamil Prematuros de Mead Johnson.

Para el Esquema 2 se utilizó el fortificante: Enfamil Human Milk Fortifier de Mead Johnson.

Anexo 3: PASOS PARA FORTIFICACIÓN DE LECHE MATERNA

Esquema 1: A la leche materna se le adicionó fórmula de prematuros (fortificante casero), éste último preparado en sobres de polvo de leche estéril de 0,4gramos y 0,7gramos que gradualmente se aumentó, y se vigilaba la tolerancia oral antes de avanzar en la concentración. Por ejemplo: primer día de fortificación, recibía 0,4 gramos en 25 cc de leche materna y si toleraba al siguiente día recibía 0,7 gramos de leche en polvo en cada toma de 25 cc de leche. Y si la tolerancia era buena seguía así hasta el alta. Si no toleraba el incremento a 0,7 gramos quedaba con 0,4 gramos hasta el alta.

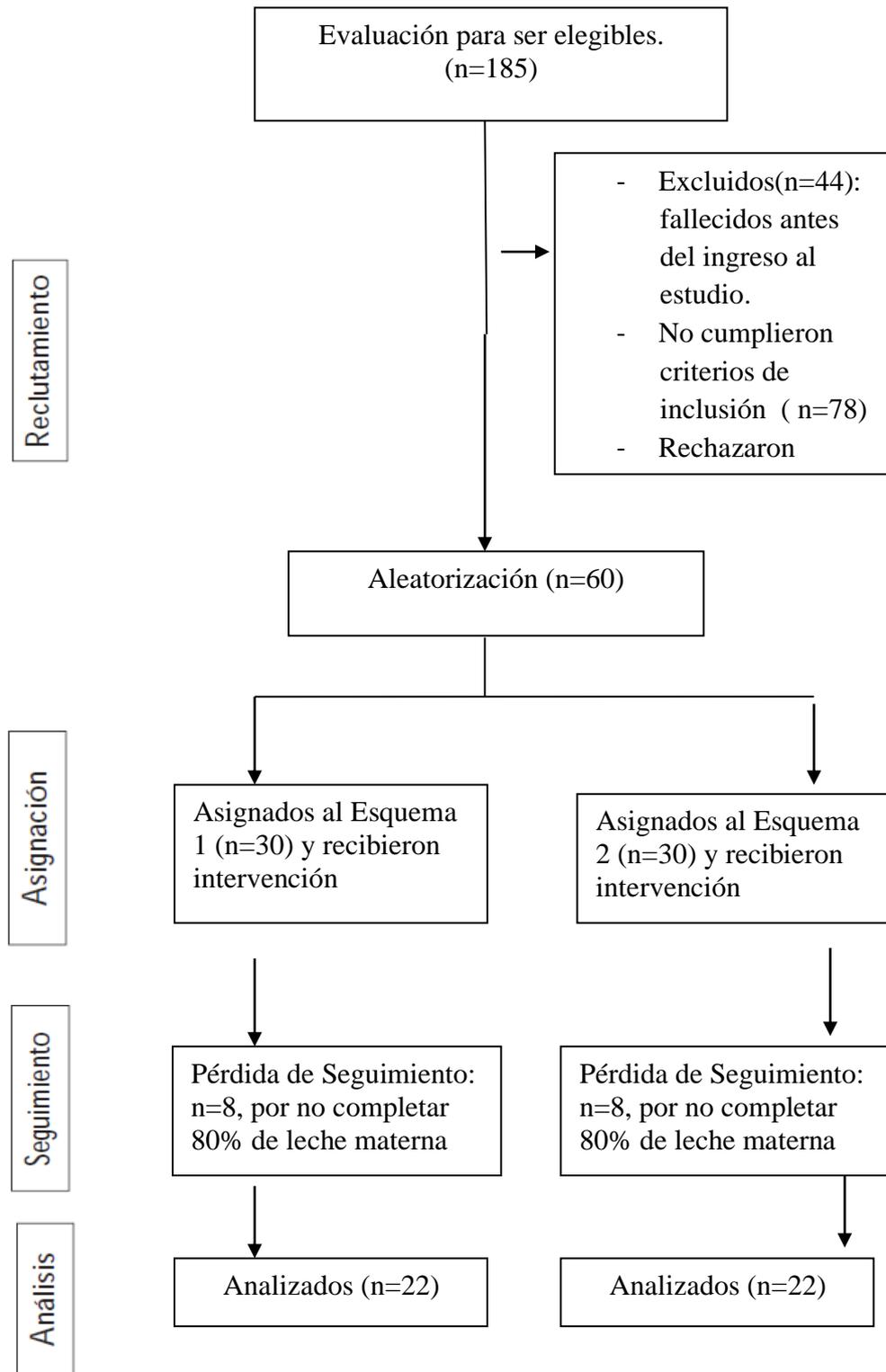
0.75 kcal/mL						
Fórmula en polvo, g	0.4 g	0.8 g	1.2 g	1.5 g	1.8 g	3.6 g
Leche Materna	25 mL	50 mL	80 mL	100 mL	120 mL	240 mL
0.81 kcal/mL						
Fórmula en polvo, g	0.7 g	1.4 g	2.2 g	2.7 g	3.2 g	6.5 g
Leche Materna	25 mL	50 mL	80 mL	100 mL	120 mL	240 mL

Keli Hawthorne ... Children's Nutrition Research Center

Esquema 2: A la leche materna se le añadía leche fortificada comercial el que ya viene en sobre sellado, se añadía un sobre de fortificante comercial a 50cc de leche y si toleraba recibía 1 sobre de fortificante en 25cc de leche materna en cada toma. Se añadió los fortificantes gradualmente (alrededor de 2 días) y se vigilaba la tolerancia antes de avanzar en la concentración.

Además todos los neonatos reciben calcio y fósforo oral según protocolo
Dosis: 1cc/Kg/dosis cada 8 horas. 1cc=5.4 mg de Calcio elemental.
Relación Ca/P: 1.5:1.

Anexo: 4 Diagrama de flujo del progreso del Ensayo Clínico



Anexo 5: FICHA

NUTRICION ENTERAL COMPLETA EN RECIÉN NACIDOS
PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS AL NACER:
COMPARACION DE DOS ESQUEMAS DE ALIMENTACION EN EL
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. 2009

Nombre del paciente

.....

Fecha de Nacimiento N° Cama.....

Datos del Nacimiento

Peso (gr) gr. Talla (cm)..... Pcefálico (cm).....

Apgar: al minuto ...a los 5 minutos:Sexo F M

EG (Ballard) sem.: AEG.....PEG.....

ANTECEDENTES MATERNOS:

Tipo de Parto: Cesárea Vaginal

.Edad materna (años)..... Recibió corticoides.....

PATOLOGÍA DEL RN PREVIO AL ESTUDIO

1.- Ninguna 2.Enfermedad de membrana hialina 3.-Taquipnea transitoria 4.-
Sepsis temprana 5.- Hipoglicemia, 6.- Sepsis tardia 7.- Sangrado 8.- Apnea,
9.- PCA, 10.- NEC 11. Hiperbilirrubinemia

Pesos:

% de pérdida de peso al 7mo día.....

Máxima % de pérdida de peso.....

Día de máximo % de Pérdida de peso.....

Día que recuperó peso al nacimiento.....

Día que recibe nutrición enteral completa.....

Peso 30 días.....Peso45 días.....Peso 60 días

	Ingreso Estudio	Primera Semana	Segunda Semana	Tercera Semana	Al alta
Fecha					
Peso					
Talla					
Perímetro cefálico					
Hemoglobina					
Albúmina					
Calcio					
Fósforo					
Fosfatasa Alcalina					
Calorías en VO (Kcal/kg/día)					
Proteínas en VO (gr/Kg/día)					
Líquidos (cc/Kg/día)					

**Anexo 6: CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR
EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACION CLINICA**

TITULO: NUTRICION ENTERAL COMPLETA EN RECIEN
NACIDOS PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS AL NACER:
COMPARACION DE DOS ESQUEMAS DE ALIMENTACION EN EL
HOSPITAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS. 2009”

INVESTIGADORA: Dra. Liliana Melchorita Cuba Díaz (Pediatra
Neonatóloga)

INTRODUCCION

En la actualidad no hay la menor duda de las ventajas protectoras inmunológicas, económicas, psicológicas, alérgicas y de calidad alimentaria de la leche materna. Sin embargo, se ha demostrado que la leche materna no siempre es suficiente para el prematuro, y se han ideado “fortificadores” de la leche materna, que son productos en polvo que se adicionan a la leche para darles los elementos faltantes, además tiene como beneficios protectores: disminuir estancia hospitalaria, y mejorar ganancia de peso.

Este formulario, llamado hoja de consentimiento informado voluntario, describe el propósito, los procedimientos, los beneficios, los riesgos reconocidos, las molestias y las precauciones del estudio.

Se le invita a participar libre y voluntariamente en este trabajo de investigación y si acepta que su bebé participe en el estudio, deberá firmar este consentimiento informado y colocar la fecha.

PROPÓSITO DE ESTE ESTUDIO

El presente estudio tiene como propósito determinar la diferencia de ganancia de peso entre dos esquemas de fortificación de leche materna.

Los objetivos específicos son determinar la ganancia de peso, talla, perímetro cefálico, y estancia hospitalaria en cada grupo.

METODOLOGIA

PACIENTES:

Se incluirán en el estudio a los neonatos que nacieran con peso de 750 gramos a 1500 gramos al nacer, cuando estén libres de enfermedad, en fase de recuperación nutricional, que reúnan los criterios de inclusión para el estudio.

Se realizará un estudio aleatorizado (es decir al azar, es como tirar una moneda al aire y puede salir cara o sello, de acuerdo a ello un grupo recibirá el Esquema 1 y otro el Esquema 2).

Criterios de exclusión:

Neonatos que durante el estudio reingresen a UCI, o requieran nutrición endovenosa.

Cardiópatas que requieran cirugía o restricción hídrica.

Gemelos, porque la curva de crecimiento varía

Malformaciones incompatibles con la vida.

Enterocolitis necrotizante, porque se suspende vía oral.

Post operados de abdomen

Neonato cuya madre no tenga leche materna o madre ser portadora de sida.

Neonatos con displasia broncopulmonar y Hemorragia Intraventricular.

DISEÑO DE ESTUDIO

Los pacientes iniciarán el estudio cuando reciban nutrición por vía oral completa y se asignará al azar a una de las siguientes opciones.

Esquema 1: A la leche materna se añadirá los fortificantes gradualmente (alrededor de 2 días) y vigilará la tolerancia antes de avanzar en la concentración. Por Ejemplo: 1er día de fortificación, se preparará 0.4 gramos de leche en polvo en 25cc de leche materna por dos días y luego 0.7 gramos de leche en polvo en 25 cc de leche materna. si tolera con esta última concentración queda así hasta el alta, si no tolerara queda con 0.4 gramos en 25cc de leche materna.

Esquema 2: A la Leche materna se añadirá un sobre de fortificante comercial a la leche materna en cada toma. Primero recibirán 1 sobre de fortificante comercial en 50cc de leche materna y si tolera recibirá 1 sobre del fortificante en 25 cc de leche materna, si tolera con esta última concentración queda así hasta el alta, si no tolerara queda con 1 sobre en 50cc.

PERIODO DE SEGUIMIENTO

El médico investigador y miembros de su equipo autorizados recolectaran la información obtenida a partir de su tratamiento en la unidad de cuidados intensivos, incluyendo historia médica, examen físico, exámenes de laboratorio, los cuales serán mantenidos como datos confidenciales. La información recolectada a partir de este estudio no lo identificará específicamente, sus datos serán analizados junto con los datos de otros pacientes incluidos en el estudio. Los datos resumidos serán publicados en

revistas médicas científicas y compartidos con diversas instituciones de cuidados de salud.

BENEFICIOS

Los estudios realizados hasta el momento con el uso de leche materna fortificada tienden a repercutir en:

- Mayor ganancia de peso
- Menor estancia hospitalaria

RIESGOS POTENCIALES:

Intolerancia gástrica o sospecha de enterocolitis necrotizante puede presentarse con cualquiera de las dos formas de fortificación de leche materna incluso con leche materna sola, y si lo presentara se suspenderá inmediatamente la fortificación.

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO VOLUNTARIO

Reconozco se me han brindado la oportunidad de formular preguntas acerca de este estudio de investigación y que estas preguntas han sido contestadas a mi satisfacción.

Si usted aún tiene preguntas adicionales acerca de lesiones relacionadas con el estudio o acerca de sus derechos como participante del estudio, puede ponerse en contacto con el siguiente personal del estudio:

Dra. Liliana Cuba Díaz: Pediatra neonatóloga del Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen. Av. Grau 800 teléfono: 3242983. Anexo 4296 – 4297

Dra. Elia Ortiz Borda: Pediatra neonatóloga del Hospital Edgardo Rebagliati Martins. Av. Salaverry. Teléfono: 2654901. Anexo 3010- 3012.

Si tiene otras preguntas respecto a los derechos de su hijo como sujeto de este estudio o en relación con algún aspecto ético de este estudio, puede contactar con el Dr. Julio Alfaro Mantilla, Presidente del Comité de Ética del Hospital Edgardo Rebagliati Martins o cualquiera de sus miembros al teléfono 2654901. Anexo 3080 o contactarse con la Dra. Elsa Chea Woo, Presidenta del Comité Institucional de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia o cualquiera de sus miembros al teléfono 319000 anexo 2271.

Al dar mi consentimiento, reconozco la participación de mi bebé en este proyecto de investigación es voluntaria y que puedo rehusarme a participar o terminar mi participación en cualquier momento sin sufrir pérdida de beneficios a los cuales tengo derecho. Mi firma a continuación significa que he leído este formulario de consentimiento, entiendo su contenido y todas mis preguntas sobre este estudio han sido respondidas por el médico del estudio. Significa también que convengo en que la información obtenida serán usadas y transferida en las formas descritas en este formulario.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Edgardo Rebagliati Martins y la Universidad Peruana Cayetano Heredia.

Nombre del neonato (letra Imprenta)

_____

Nombre del padre (letra Imprenta)

DNI

Firma del Padre

Fecha

Nombre de la madre (letra imprenta)

.....
DNI

Firma de la madre

Fecha

Nombre de la persona que Conduce el proceso del consentimiento
informado

Anexo: 7 Recomendaciones de aporte enteral de Calcio y Fósforo en Prematuros. (50)

	ESPGAN	Canadian Ped Soc	AAPCON	Consenso SIBEN	LSRO
Calcio (mg/Kg/día)	84-168	160-240	210	100-220	148-222
Fósforo (mg/Kg/día)	60- 108	78-110	110	60-140	98-131
Ca:P (mg:mg)	1.4-2:1	2-2.5:1	1.9:1	1.7-2:1	1.7-2:1

ESPGAN: Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología.

Canadian Ped. Soc. Sociedad Pediátrica Canadiense.

AAPCON: Consenso de la Asociación Americana de Pediatría.

Siben: Sociedad Iberoamericana de Neonatología.

LSRO: Life Sciences Research Office