



UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA

TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO DE CRECIMIENTO Y NEURODESARROLLO EN
NIÑOS PREMATUROS ALIMENTADOS CON DIFERENTES
TIPOS DE FÓRMULAS LÁCTEAS TRAS EL ALTA”**

Presentada por **Eva María García Cantó**

Dirigida por **Dr. Antonio Picó Alfonso**

Alicante 2013

DEDICATORIA

A mi abuela Julia, que me transmitió las fuerzas
con las que luchar por mis ilusiones.

A mis padres, que me enseñaron el valor del trabajo y
a no rendirme ante las dificultades.

A mis hijas, Eva y María, que han nacido y crecido
con la tesis.

A Jaime, por su apoyo incondicional,
por haber hecho tuyas mis ilusiones.

A mi gran amiga Marie Anne, que siempre estuvo ahí,
ayudándome a lograr mis sueños.

A mi familia.

AGRADECIMIENTOS Y COLABORACIONES

En primer lugar quisiera agradecer toda su dedicación a mi director de tesis, el **Dr. Antonio Picó Alfonso**, jefe de servicio de endocrinología y nutrición del Hospital General de Alicante (HGUA) y profesor titular del departamento de Medicina Clínica. Debo agradecerle su paciencia, su tenacidad, el valioso tiempo que me ha dedicado y la transmisión de conocimientos que me ha brindado. Gracias a este trabajo he tenido la oportunidad de conocer a una gran persona y a un gran profesor. Muchas gracias Antonio.

A la **Dra. Marie Anne Feret Siguile**, médico adjunto de la unidad de neonatología del HGUA, mi incondicional compañera de equipo, ya mi gran amiga, siempre dispuesta a trabajar en este proyecto por encima de todos los obstáculos que pudieron surgir. Gracias por haber mantenido encendida la llama de la ilusión, por haber obviado las dificultades de espacio y tiempo, y haber luchado por conservar el vínculo. Gracias Marie Anne.

Al **Dr. Bartolomé Jiménez Cobo**, jefe de servicio de neonatología del HGUA durante el periodo de tiempo en que se realizó el estudio, por haber apoyado el proyecto, habernos abierto las puertas del servicio de neonatología para su consecución y haber luchado con nosotras para conseguir y desarrollar la beca FIS y posteriormente la tesis doctoral.

Al **Dr. José Sánchez Paya**, médico adjunto del servicio de epidemiología clínica del HGUA, por su motivación, su inquietud para la investigación y su paciencia. Debo agradecerle el estudio epidemiológico y estadístico de este trabajo.

A la **Dra. Remedios García Martínez**, actual jefa de servicio de la unidad de neonatología del HGUA, por su apoyo durante estos años y por el ánimo transmitido para finalizar este estudio.

A los pediatras, **Dr. Andrés Mingorance Delgado** y **Dra. Cristina Pancho Flores**, ahora médicos adjuntos del servicio de pediatría del Hospital General de Alicante, que en su época de residentes colaboraron con nosotros en la realización del trabajo de campo y primeras comunicaciones del estudio. A la **Dra. Pilar Pérez Yuste**, médico adjunto del servicio de pediatría y especialista en endocrino infantil, y a la **Dra. Amparo Gómez Graels**, médico adjunto del servicio de pediatría y especialista en gastroenterología y nutrición infantil, en el Hospital Marina Baixa, por su asesoramiento durante el desarrollo de la investigación. También a la **Dra. Yolanda Herranz Sánchez** y a mis **compañeros pediatras** a los que “he torturado” durante tantos años con la tesis. Gracias a todos por vuestra ayuda.

A las enfermeras de la unidad de neonatología del HGUA, **María Vicenta Navarro**

Alcaraz, supervisora de la unidad de neonatología, a **Rosa del Pilar Berenguer Grau**, y a **Ana Pastor Filguer**, y a todas aquellas enfermeras y auxiliares que nos ayudaron a randomizar y ha facilitar la inclusión de los pacientes en el estudio con su buen hacer y sus cariñosas explicaciones durante la hospitalización.

A la **Dra. Inmaculada Palazón**, psicóloga del HGUA, siempre disponible para la investigación, por el estudio del neurodesarrollo realizado a los niños participantes.

También quiero dar las gracias a la **Dra. Virtudes Chinchilla Chinchilla**, jefa de servicio de laboratorio del HGUA, a la **Dra. María Antonia Espasa** y a la **Dra. Mari Carmen Rego Puerta**, jefas adjuntas del servicio de laboratorio. También a la **Dra. Blanca Lumbreras**, médico adjunto de laboratorio y a la **Dra. Monserrat Mauri**, jefa de servicio Hormonología del HGA, y a su equipo. A ellos debo agradecer la realización de los estudios analíticos llevados a cabo para el estudio en el Laboratorio del Hospital General de Alicante.

A la **Dra. Edith Leutscher Vassen**, médico adjunto del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Marina Baixa, por su gran apoyo y colaboración en los últimos pasos de la elaboración de este trabajo.

Finalmente agradecer al **Dr. Antonio Gutiérrez Laso**, al **Dr. Francisco Morcillo Sopena**, a la **Dra. Isabel Izquierdo Macián** y al **Dr. Vicente Roqués Serradilla** por haber despertado en mí el amor por la neonatología que ha sido el verdadero corazón que ha impulsado la ilusión por llevar a cabo este trabajo.

ÍNDICE GENERAL

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	1
1.1 El retraso de crecimiento del niño prematuro	3
1.2 Concepto de catch-up growth o crecimiento recuperador	5
1.3 Déficits nutricionales y requerimientos dietéticos del niño prematuro	6
1.4 Relación entre crecimiento, nutrición y neurodesarrollo	12
1.5 Relación entre crecimiento, nutrición y síndrome metabólico	13
1.6 Valoración del estado nutricional:	17
1.6.1 Medidas antropométricas directas	17
1.6.2 Índices Antropométricos o Razones derivadas de	
las mediciones directas	18
1.6.3 Curvas de crecimiento de referencia	21
1.6.4 Estudio de la composición corporal	24
1.6.5 Índices bioquímicos	26
1.6.6 Asesoramiento del estado nutricional	28
1.7 Papel de los minerales en el crecimiento y neurodesarrollo	29
1.8 Intervenciones nutricionales	30
1.9 Composición de los tipos de leche	33
1.9.1 Leche Materna	33
1.9.2 Leche o Fórmula Adaptada de inicio.	33
1.9.3 Leche o Fórmula de Prematuros	34
1.9.4 Leche o Fórmula Enriquecida post-alta (FEP)	34

1.10	Estudios científicos más relevantes sobre la alimentación del niño prematuro en el periodo post-alta	36
1.11	Suplementación de las leches adaptadas con LCPUFAS	38
1.12	Conclusiones sobre las metas nutricionales del niño prematuro	39
2.	<u>JUSTIFICACIÓN</u>	41
2.1	Justificación	43
3.	<u>HIPÓTESIS DE TRABAJO</u>	45
3.1	Hipótesis	47
4	<u>OBJETIVOS</u>	48
4.1	Objetivos primarios	51
4.2	Objetivos secundarios	51
5.	<u>METODOLOGÍA</u>	53
5.1	Tipo de estudio	55
5.2	Sujetos de estudio	55
5.2.1	Criterios de inclusión	55
5.2.2	Criterios de exclusión	55
5.3	Tamaño muestral	55

5.4	Diseño	56
5.4.1	Características generales	56
5.4.2	Cronograma de estudio	58
5.5	Variables	59
5.5.1	Variables demográficas	59
5.5.2	Variables explicativas	60
5.5.3	Variables de resultado	62
5.6	Análisis de los datos	64
6.	<u>RESULTADOS</u>	67
6.1	Descripción de la población de estudio	69
6.2	Antecedentes familiares y personales de la población de estudio	70
6.3	Evolución antropométrica (peso, longitud, perímetro cefálico, IMC)	
	de la población desde el nacimiento hasta la randomización	74
6.3.1	Resultados obtenidos en la población de estudio	
	en valores absolutos en el momento del nacimiento,	
	alta y randomización	74
6.3.2	Resultados obtenidos en la población de estudio	
	en el momento de la randomización en relación	
	a las curvas de referencia poblacional	78
6.3.3	Estudio de la velocidad de crecimiento desde	
	el alta hasta la randomización	81
➤	Velocidad de crecimiento ponderal	81

➤ Velocidad de crecimiento longitudinal	81
➤ Velocidad de crecimiento perímetro cefálico	81
6.4 Evolución de peso desde la randomización hasta 24 meses	
edad corregida en valores absolutos	82
6.5 Evolución de peso desde la randomización hasta 24 meses	
edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional	85
6.6 Evolución de la velocidad de crecimiento de peso desde la	
randomización hasta 24 meses de edad corregida	
en valores absolutos	88
6.7 Evolución de la velocidad de crecimiento de peso desde la	
randomización hasta 24 meses edad corregida en relación	
a las curvas de crecimiento poblacional	89
6.8 Evolución de la longitud desde la randomización hasta 24	
meses edad corregida en valores absolutos	90
6.9 Evolución de longitud desde la randomización hasta 24 meses	
edad corregida en relación curvas de crecimiento poblacional	93
6.10 Evolución de la velocidad de crecimiento longitud desde	
la randomización hasta 24 meses edad corregida	
en valores absolutos	96
6.11 Evolución de la velocidad de crecimiento longitud desde la	
randomización hasta los 24 meses de edad corregida en	
relación a las curvas de crecimiento poblacional	97
6.12 Evolución del perímetro cefálico desde la randomización	
hasta 24 meses de edad corregida	
en valores absolutos	98

6.13 Evolución del perímetro cefálico desde la randomización hasta 24 meses edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional	101
6.14 Evolución de la velocidad de crecimiento de perímetro cefálico desde la randomización hasta 24 meses edad corregida en valores absolutos	104
6.15 Evolución de la velocidad de crecimiento de perímetro cefálico desde la randomización hasta 24 meses edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional	105
6.16 Estudio de la evolución del Índice de Masa Corporal (IMC) en valores absolutos	106
6.17 Estudio de la evolución del Índice de Masa Corporal (IMC) en relación a las curvas de crecimiento poblacional	110
6.18 Estudio de la evolución del Pliegue Tricipital en valores absolutos	113
6.19 Estudio de la evolución del Pliegue Tricipital en relación a las curvas de crecimiento poblacional	115
6.20 Estudio de la evolución del Perímetro Braquial	117
6.21 Estudio de la evolución del Perímetro Braquial en relación a las curvas de crecimiento poblacional	119
6.22 Estudio del crecimiento recuperador o “catch-up growth”	120
6.23 Estudio del porcentaje de niños que realizan el catch-up antes de los 3 meses edad corregida	123
6.24 Estudio de las ingestas nutrientes:	124

6.24.1 Periodo desde el alta hasta la randomización:	125
➤ Estudio de volumen de leche ingerido “ad libitum”	125
➤ Estudio de calorías ingeridas “ad libitum”	125
➤ Estudio de proteínas ingeridas “ad libitum”	125
➤ Estudio de zinc ingerido “ad libitum”	126
➤ Estudio de calcio ingerido “ad libitum”	126
➤ Estudio de fósforo ingerido “ad libitum”	126
 6.24.2 Periodo desde la randomización hasta los 3 meses	
edad corregida	128
➤ Estudio de volumen de leche ingerido “ad libitum”	128
➤ Estudio de calorías ingeridas “ad libitum”	128
➤ Estudio de proteínas ingeridas “ad libitum”	128
➤ Estudio de zinc ingerido “ad libitum”	129
➤ Estudio de calcio ingerido “ad libitum”	129
➤ Estudio de fósforo ingerido “ad libitum”	129
 6.24.3 Estudio de la ingesta de nutrientes en función de que	
alcancen o no el catch up de longitud a los 3 meses	131
 6.25 Estudio de los valores biológicos	132
6.25.1 Albúmina	132
6.25.2 Prealbúmina	134
6.25.3 Nitrógeno ureico corregido (BUN-c)	136
6.25.4 Hemoglobina	138
6.25.5 Ferritina	140
6.25.6 IGF-I	142

	6.25.7 IGF-BP3	144
	6.26. Estudio del coeficiente de desarrollo mental (Índice de Desarrollo Mental -IDM-test de Bayley)	146
7	<u>DISCUSIÓN</u>	149
8	<u>CONCLUSIONES</u>	175
9	<u>BIBLIOGRAFÍA</u>	179
	<u>ANEXOS</u>	201

ABREVIATURAS

RNPT: recién nacido pretérmino o prematuro.

g: gramos

AEG: adecuado a edad gestacional

PEG: pequeño a edad gestacional

DE: desviación estándar de la media

BPN: bajo peso al nacimiento

MBPN: muy bajo peso al nacimiento

PEBN: peso extremadamente bajo al nacimiento

EG: edad gestacional

RCIU: retraso de crecimiento intrauterino

PC: perímetro cefálico

HTA: hipertensión

ECV: enfermedad cardiovascular

DM: diabetes mellitus

RNT: recién nacido a término

RDI: “Reference daily intake” que son los valores establecidos por la FDA basados en las RDA (recommended dietary allowance)

ESPGHAN: comité de nutrición de la Sociedad Europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica

DHA: ácido docosa-hexaenoico

IAM: infarto agudo de miocardio

IGF-s: Insulin Growth Factors

PCR: proteína C reactiva

IL-6: interleukina 6

LCPUFAs: long chain poli-unsaturated fatty acids

UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales

IMC: índice de masa corporal

CDC :Centre for Disease Control

OMS: organización mundial de la salud.

NCHS: national center for health statistic

SPA: absorciometría de fotones de energía única

DPA: absorciometría de dos energías

DEXA absorciometría dual de rayos X

TOBEC: conductividad eléctrica total del cuerpo

BIA: Impedancia bioeléctrica

TAC: tomografía computerizada

RMN: resonancia magnética nuclear

FM: fat mass

FFM: fat- free mass

GH: hormona de crecimiento.

IGF-I: insulin growth factor tipo 1

IGF-BP3: insulin growth factor binding protein tipo 3

IGF-BP1: insulin growth factor binding protein tipo 1

Lp: baja fosforización

Hp: alta fosforización

LM: lactancia materna

PDF: fórmula especial postalta enriquecida

Kcal: kilocalorías

ml: mililitros

EPA: ácido hexa-pentanoico

RN: recién nacido

FAI: leche de fórmula estándar o leche adaptada de inicio

FP: fórmula de prematuros

FEP: fórmula especial post-alta.

Me: meses

n: número de casos

P: peso

T: talla

ND: neurodesarrollo

DM: densidad mineral ósea

Obs: observaciones

V: varones

ARA: ácido araquidónico

AL: ácido linoleico

AAL: ácido alfa-linolénico

EC: edad corregida

FLCP: fórmula enriquecida en LCP

(ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga)

FZP: fórmula enriquecida con extra de zinc

DBP: displasia broncopulmonar.

NEC: enterocolitis necrotizante

Fórmula “PREM”: fórmula de prematuros

BUN: nitrógeno ureico

IDM: Índice de Desarrollo Mental

CD: coeficiente de desarrollo

EMH: enfermedad de membrana hialina

PDA: persistencia del ductus arterioso

HPIV: hemorragia intra-periventricular

S: semana

D: días

PT: postérmino

Edad corr: edad corregida

P: percentil

NS: No significativo

ES: estadísticamente significativo.

PTC: pliegue tricipital

PB: perímetro braquial

BUN-c: nitrógeno ureico corregido

ECron: edad cronológica

TMT: trimestre

1. INTRODUCCIÓN

Los importantes avances en los cuidados médicos prestados a los niños prematuros (RNPT) en la última década han condicionado un aumento considerable en sus tasas de supervivencia, especialmente en aquellos nacidos con muy bajo peso (peso inferior a 1500 g) y extremadamente bajo peso (peso inferior a 1000 g) al nacimiento.^{1,2}

Sin embargo el aumento de la supervivencia de estos niños ha condicionado un incremento de la morbilidad asociada incluyendo el fallo de crecimiento,^{3,4,5,6} retraso del desarrollo, pérdida de audición o de visión⁷ y parálisis cerebral infantil.^{7,8,9}

La importancia clínica y socioeconómica de esta situación se ha visto intensificada por el aumento de la prematuridad, fruto del avance en las técnicas de reproducción asistida, resultando en un número creciente de niños prematuros, que como grupo suponen un gran reto para la medicina actual.

1.1 El retraso de crecimiento del niño prematuro

Los niños se clasifican según su peso al nacer como: “de peso adecuado a su edad gestacional (AEG)” si su peso está entre los percentiles 3 y 97 de las curvas de referencia para su edad gestacional y sexo o entre la media y dos desviaciones estándar; “pequeño para la edad gestacional (PEG)” si su peso es inferior al percentil 3 de las curvas de referencia para su edad gestacional y sexo o a -2 desviaciones estándar de la media (DE); “de bajo peso al nacimiento (BPN)” cuando su peso es menor de 2500 g; “muy bajo peso al nacimiento (MBPN)” cuando su peso es menor de 1500 g y “peso extremadamente bajo al nacimiento (PEBN)” si éste es inferior a 1000 g.^{7,10}

Si bien el término PEG comprende tanto a los recién nacidos de bajo peso como de longitud reducida, puede ser de utilidad diferenciar tres grupos dentro de los PEG, es decir, niños de peso reducido, niños de longitud reducida, o niños tanto de peso como de longitud reducida. Así se considera PEG “armónico” o “simétrico” si el peso y talla están afectados, o “disarmónico” o “asimétrico” si se afectan o bien el peso o bien la talla. Para realizar esta distinción se puede utilizar el índice ponderal de Rohrer ($\text{Peso/Longitud}^3 \times 100$). Si los resultados obtenidos se encuentran por debajo del percentil 10 para su edad gestacional se le considera un niño “PEG” disarmónico o asimétrico (con mayor afectación de peso). Si sus valores están entre el p10 y el p90 de su edad gestacional (EG) se considera un niño PEG armónico o simétrico (afectación

similar de peso y talla). Esta diferenciación entre PEG armónico/disarmónico permite orientar mejor el diagnóstico etiológico y tiene importantes implicaciones en el pronóstico de crecimiento, desarrollo neurológico, y riesgo futuro de morbilidad cardiovascular, siendo independiente del sexo y de la etnia.^{11,12,13}

Clásicamente se ha descrito que la población de niños prematuros de muy bajo peso (menores de 1500 g) mantenía un peso y una longitud inferiores a los de la población de niños nacidos a término durante la primera infancia, conservando en límites normales el perímetro craneal.^{14,15,16,17,18} Se ha comunicado¹⁹ que, tomando como referencia la edad corregida en semanas (edad postnatal – [40- edad gestacional]), la proporción de niños MBPN que al año no alcanzó el percentil 5 de la población general fue del 30 % para el peso, 21% para la longitud y 14% para el perímetro cefálico, con un 15% de casos con un cociente peso/longitud inferior a lo normal. A los 3 años persistió una talla baja en el 17% de los casos. Cuando se asoció un bajo peso para la edad gestacional (PEG) el pronóstico fue peor, alcanzando el percentil inferior de la normalidad más tarde y en menor proporción.^{14,15,17,18,20,21,22,23}

El retraso de crecimiento observado en estos niños traduce una combinación entre la pérdida de peso esperada tras el nacimiento y la desnutrición real. Así mismo, la pérdida de peso refleja, en gran parte, la falta de habilidad del niño prematuro inmaduro y enfermo, para establecer una ingesta adecuada en el tiempo. Sin embargo también puede estar favorecida por una posible infravaloración médica de las necesidades nutricionales de estos niños a pesar de aplicar las recomendaciones dietéticas presentes en las actuales guías clínicas⁷ y por los problemas médicos, algunos graves, que hacen que la afectación nutricional sea frecuente.

Habitualmente este retraso de crecimiento se sigue de un proceso de recuperación durante un periodo de tiempo más o menos prolongado, lo que se conoce como “crecimiento recuperador”, “re-crecimiento” o “catch-up”.²⁴

Sin embargo, es poco probable que el “catch up” tenga lugar durante el periodo inicial de hospitalización,²⁵ ocurriendo más a menudo tras el alta hospitalaria.

Así, se distinguen cuatro patrones diferentes de crecimiento postnatal en el niño prematuro:²⁶

- **Crecimiento apropiado o adecuado:** niños con peso al nacer y peso al alta apropiado para la edad postconcepcional.
- **Restricción del crecimiento intrauterino sin recuperación precoz del crecimiento postnatal:** niños nacidos PEG con peso al alta todavía por debajo del percentil 3 de las curvas de crecimiento de referencia o de -2 desviaciones estándar de la media.
- **Restricción del crecimiento intrauterino con recuperación precoz del crecimiento postnatal:** niños nacidos PEG con peso al alta apropiado para la edad postconcepcional.
- **Restricción del crecimiento postnatal:** niños nacidos AEG pero que al alta el peso cae por debajo del percentil 3 respecto a las curvas o patrones de crecimiento de referencia o de -2 desviaciones estándar de la media.

1.2 Concepto de catch-up growth o crecimiento recuperador

El término catch-up growth fue acuñado en 1963,^{27,28} y hace referencia a una inusual elevación de la velocidad de crecimiento físico, que cruza los percentiles o trayectorias de crecimiento después de una reducida tasa de crecimiento asociada con enfermedad o malnutrición. Como describe Prader,²⁷ la regularidad en el crecimiento es el resultado de un dinámico y complejo sistema de control. Las tasas de crecimiento recuperador post-natal varían en función de algunos factores como: peso al nacimiento, edad gestacional, talla de los padres, crecimiento intrauterino adecuado o retardado, daño neurológico, curso clínico y nutrición.²⁹

Un acelerado catch-up de crecimiento se ha asociado a un mejor resultado neurológico.^{30,31} Algunos estudios han demostrado que los niños con MBPN adecuados a edad gestacional (AEG) que hicieron el catch-up en los 2 primeros años de vida tuvieron un índice de desarrollo mental y psicomotor más alto, comparados con aquellos con un inadecuado crecimiento durante ese periodo.³⁰

Sin embargo aquellos niños que fracasan en conseguir su potencial de crecimiento durante las primeras semanas de vida postnatal tienen menor resultado favorable respecto al crecimiento y neurodesarrollo. La ventana para realizar el catch-up parece ser estrecha. Si este no ocurre en la vida temprana las posibilidades de que ocurra más tarde son limitadas. En los humanos este periodo crítico puede corresponder al primer año con respecto al perímetro cefálico (PC) y los 3 años con respecto al peso final.^{30, 31}

Sin embargo existe evidencia creciente que sugiere que tanto el bajo peso al nacimiento, como la rápida ganancia de peso postnatal con un “catch-up” excesivo, o la combinación de ambas, pueden predisponer a efectos metabólicos adversos a largo plazo, con un aumento del riesgo de hipertensión arterial (HTA), enfermedad cardiovascular (ECV), diabetes mellitus (DM) tipo 2 y osteoporosis en el adulto.³²

1.3 Déficit nutricionales y requerimientos dietéticos del niño prematuro

Las necesidades nutricionales y el crecimiento del feto en el tercer trimestre de gestación son substancialmente superiores a las de un recién nacido a término.³³ El parto prematuro interrumpe este proceso y el recién nacido pretérmino inicia su vida postnatal con menores reservas corporales, principalmente de grasa, minerales óseos, elementos traza y algunas vitaminas.^{34,35} Además, las deficiencias minerales pueden tener impacto en el crecimiento post-natal, ya que muchas reservas de minerales, como el hierro o el zinc, se forman en el último trimestre de la gestación.

En comparación con el recién nacido a término (RNT), los niños prematuros corren riesgo de insuficiencia de nutrientes por muchos motivos, como:

- El propio nacimiento prematuro que implica falta de reserva de nutrientes,
- Un rápido crecimiento que agota enseguida esas reservas y crea la necesidad de nuevas ingestas que satisfagan sus necesidades,
- Mayor frecuencia de enfermedades, lo que altera las necesidades de nutrientes, la tolerancia a las tomas y la elección del método alimentario,
- Inmadurez fisiológica, en especial del tubo digestivo, que interfiere en el tránsito, así como la tolerancia de los alimentos en el intestino.

Debido a esto, las necesidades de un niño prematuro, en relación a su peso, son superiores a las del RNT.^{36,37,38}

Por otro lado, también puede existir riesgo de sobrealimentación yatrógena que puede conllevar futuras morbilidades metabólicas.

Por tanto es muy importante ajustar el aporte nutricional de estos niños. La Academia Americana de Pediatría recomienda que el objetivo nutricional de los niños pretérmino en el periodo que abarca desde el nacimiento hasta la edad del término equivalente debe ser el de imitar las tasas de crecimiento del feto normal de la misma edad gestacional.³⁹ Estas recomendaciones^{33,39} están diseñadas para proporcionar nutrientes que aproximen la velocidad de crecimiento y composición de ganancia de peso del niño prematuro, a la del feto de la misma edad post-menstrual, así como para mantener las mismas concentraciones de nutrientes en sangre y tejidos.

Además se ha descrito que un crecimiento satisfactorio se asocia con un acortamiento de la estancia hospitalaria y una mejora del desarrollo cognitivo.⁴⁰

No obstante los aportes nutricionales publicados por “la Academia Americana de Pediatría”³⁹ se remiten a 1985 y estos consistían en unas ingestas diarias recomendadas (RDI) de 120 Kcal/kg/día y 3-3.6 g/kg/día de proteínas, no estando por tanto consideradas las necesidades para sostener un crecimiento recuperador o catch-up growth.⁴¹ Además, las RDI se basaron en las necesidades de niños prematuros estables con escasas complicaciones perinatales con el ánimo de proporcionar cantidades de nutrientes que les aproximarán al crecimiento intrauterino.^{26,42,43} Por ello estas recomendaciones³⁹ han sido posteriormente revisadas por otros autores.

Así, la importancia de la nutrición y crecimiento en las primeras semanas de vida ha sido confirmada por numerosos autores.⁴⁴ Embleton y colaboradores⁴⁴ calcularon el déficit de acreción de proteínas y energía en una cohorte de niños prematuros, comparando las ingestas actuales con los requerimientos estimados, publicando diferentes déficits en función de la edad gestacional. Según sus cálculos los niños prematuros acumulaban inevitablemente un déficit significativo de nutrientes durante las primeras semanas de vida que no se compensaba cuando se seguían las RDI. Tal es así, que éste déficit nutricional podía condicionar el subsiguiente retraso de crecimiento

postnatal. Estos autores⁴⁴ calcularon el déficit de nutrientes acumulado por los niños prematuros menores de 1750 g durante el periodo de hospitalización. Para los niños con edad gestacional ≤ 30 semanas, el déficit acumulado de energía al final de la 1ª semana de vida fue 406 ± 92 Kcal/Kg y al final de la 5ª semana 813 ± 542 Kcal/kg. Los niños ≥ 31 semanas tuvieron un déficit menor (335 ± 86 kcal/kg) al final de la 1ª semana y este déficit aumentó poco al final de la 5ª semana (382 ± 542 kcal/kg). Según estos autores⁴³ para recuperar este déficit antes del alta sería necesaria la adición de 0.5-1 g/kg/día de proteínas en la dieta del niño prematuro.

Por lo tanto, mientras los requerimientos nutricionales están todavía siendo definidos, existe una gran necesidad de continuar mejorando las estrategias para proporcionar una nutrición efectiva a estos niños.^{45,46,47} No obstante actualmente también se plantean nuevas preguntas acerca de los posibles efectos de los cuidados nutricionales en estos niños prematuros, tanto inmediatos como a medio y largo plazo.

En la tabla I se resumen los requerimientos dietéticos y energéticos comúnmente aceptados según el peso al nacer.⁴⁸

TABLA I: REQUERIMIENTOS DIETÉTICOS Y ENERGIA EN EL RN DE BAJO PESO					
Peso RNPT (g)	500-700	700-900	900-1200	1200-1500	1500-1800
Ganancia de peso fetal (g/kg/día)	21	20	19	18	16
Proteínas (g/kg/día)	1	1	1	1	1
Pérdidas	2.5	2.5	2.5	2.4	2.2
Crecimiento					
Necesidades (g/kg/día)					
Parenteral/oral	3.5 / 4	3.5 / 4	3.5 / 4	3.4/3.9	3.2 / 3.6
Energía (kcal/kg/día)					
Pérdidas	60	60	65	70	70
Basales en reposo	45	45	50	50	50
Otros consumos	15	15	15	20	20
Crecimiento	45	48	54	57	58
Necesidades Totales					
Parenteral / enteral	89/105	92/108	101/119	108/127	109/128
Proteína/Energía (g/100 kcal)					
Parenteral/oral	3.9/3,8	4.1/3,7	3.5/3,4	3.1/3,1	2.9/2,8

Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Nutrient requirements of premature infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2007; 59:161-76.⁴⁸

Y más recientemente en el año 2010 el comité de nutrición de la Sociedad Europea de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica (ESPGHAN) publicó nuevas recomendaciones para la nutrición enteral del niño prematuro (tabla II).⁴⁹ Este comité aboga por el uso de la leche materna como práctica estándar, aconsejando que ésta sea fortificada en los nutrientes que fuera necesario. Como alternativa a la misma recomienda la utilización de una fórmula de prematuros. Las recomendaciones que se detallan a continuación están diseñadas para niños prematuros con peso inferior o igual a 1.8 kg que presenten un crecimiento estable. Es importante conseguir una ratio adecuada de proteína: energía que debe ser mayor de 3-3.6 g/100 kcal.

Las necesidades nutricionales de proteínas⁴⁹ estimadas están en torno a 3.5-4.5 g/kg/día, siendo cifras superiores respecto a los niños nacidos a término (2.2 g/kg/día). Otros nutrientes importantes son el calcio, fósforo, el hierro, el zinc y las vitaminas A, D y E. Según diferentes estudios, las necesidades de calcio serían de 120-140 mg/kg/día, de fósforo de 60-90 mg/kg/día y la vitamina A de 1000 UI/día. También están aumentadas en los niños prematuros las necesidades de hierro, vitamina D y vitamina E, siendo aportados generalmente con los suplementos polivitamínicos. Ver tabla II.

Respecto a otros nutrientes cabe mencionar a la taurina que es el aminoácido libre más abundante en la leche materna. Tiene un papel importante en la absorción intestinal de las grasas, la función hepática, audiológica y el desarrollo visual en el niño prematuro y en niño con bajo peso. La asociación Cochrane⁵⁰ en 2007 realizó una revisión del tema. Los autores concluyeron que a pesar de la ausencia de evidencia a partir de estudios randomizados es probable que la taurina deba seguir añadiéndose a las fórmulas infantiles y a la nutrición parenteral del niño prematuro y de bajo peso.

En este contexto también parece crecer la opinión de que estas recomendaciones generalmente no logran cubrir los nutrientes adicionales requeridos para compensar los déficits nutricionales acumulados durante el periodo postnatal temprano,²⁵ lo que va condicionar un retraso de crecimiento y un estado nutricional subóptimo²⁶ en el desarrollo evolutivo post-alta del niño prematuro.

TABLA II: INGESTAS RECOMENDADAS EN EL RN		
Ingestas	Recomendadas	mg/kg/día
Fluidos		110-135 ml/kg/día
Energía		110-135 kcal/kg/día
Proteínas g <1000 g		4.0-4.5
Proteínas g 1-1.8 Kg		3.5-4.0
Lípidos g (MCT >40%)		4.8-6.6
Acid linoleico, mg		385-1540
Alfa-linolénico, mg		>55 (0.9% de a. grasos)
DHA, mg		12-30
AA, mg		18-42
Carbohidratos, g		11.6-13.2
Calcio, mg		120-140
Fosfato, mg		60-90
Hierro, mg		2-3
Zinc, mg		1.1-2
Vitamina D, IU/día		800-1000
Vitamina E, mg		2.2-11
Vitamina A, µg RE		400-1000

Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010; 50(1):85-91.⁴⁹

Algunos estudios⁵¹ han demostrado que con la alimentación enriquecida post-alta puede conseguirse el catch-up, pero esto puede condicionar cambios en la composición corporal con aumento de la masa grasa. En este sentido, ha sido publicado⁵² hace más de dos décadas, que incluso en prematuros nacidos con longitud adecuada, cuando se les compara con el feto de la misma edad gestacional in útero, en el niño prematuro el pliegue cutáneo graso se encuentra aumentado y la longitud es relativamente inferior, resultando en unos bebés “chiquititos y gorditos”.

1.4 Relación entre crecimiento, nutrición y neurodesarrollo

Muchos estudios demuestran que el periodo neonatal tiene gran importancia en términos de relación entre nutrición y salud, así como de desarrollo neurológico posterior. El primer año de vida proporciona una importante oportunidad para mejorar el crecimiento tanto somático como cerebral, permitiendo incluso compensar la privación temprana.⁵³

Por consiguiente una inadecuada nutrición puede contribuir al fallo de crecimiento y se sospecha su responsabilidad en los déficits del desarrollo cognitivo observado en muchos de estos niños posteriormente en la infancia.⁴⁸ Algunos estudios relacionan las deficiencias nutricionales durante un periodo vulnerable del desarrollo del cerebro, con efectos deletéreos sobre el tamaño cerebral, el número de células, el comportamiento y la memoria de aprendizaje.²⁵ Esto ha conducido a incrementar los esfuerzos para aumentar las ingestas de nutrientes y esperar que dicho aumento resulte en una mejora del resultado neurológico posterior.

Por tanto, como los datos disponibles sugieren que esta población de niños prematuros se encuentra en un estado nutricional subóptimo, tanto en el momento del alta, como después, es esperable que mejorando la nutrición se pueda mejorar el crecimiento y el neurodesarrollo tanto a corto, como a medio y largo plazo.⁵⁴

1.5 Relación entre crecimiento, nutrición y síndrome metabólico

El síndrome metabólico consiste en una asociación de trastornos metabólicos como la dislipemia, HTA, resistencia a la insulina y obesidad central, y ha sido reconocido como el mayor factor de riesgo de enfermedad cardiovascular en el adulto.^{32,55,56}

Estudios recientes^{32,57} ponen en evidencia que el síndrome metabólico se origina en la infancia. La constatación epidemiológica del aumento de la obesidad en la infancia y adolescencia, remarca la importancia de poner en marcha un screening efectivo, así como estrategias preventivas en la actuación médica pediátrica.

Respecto a la etiología de este síndrome se han postulado diferentes hipótesis, siendo las más destacadas la hipótesis genética, la fetal y neonatal, la referente a las adipocitocinas y la teoría inflamatoria.^{57,58,59}

La hipótesis genética se fundamenta en que según estudios epidemiológicos,⁵⁸ tanto la obesidad como la resistencia a la insulina están genéticamente determinadas. Parece existir un locus de susceptibilidad a múltiples trastornos metabólicos que pueden conducir al síndrome metabólico localizado en el cromosoma 1 (1q21-q25). Por otro lado parece que el gen que regula la presión arterial se localiza en el cromosoma 17.

La hipótesis fetal y neonatal considera que la resistencia a la insulina se produce en respuesta a unos patrones o trayectorias de crecimiento durante la vida fetal y neonatal. El bajo peso al nacer se ha asociado con una alta prevalencia de síndrome metabólico en la vida adulta. EL retraso de crecimiento intrauterino (RCIU) se considera el resultado de un estado genéticamente determinado de resistencia a la insulina atribuible a una disfunción del receptor de insulina o de IGF-I. Según esta teoría el RCIU causaría una restricción del crecimiento de algunos órganos como el páncreas y limitaría la habilidad de compensar ante una afluencia nutricional en la vida postnatal. Así ya en 1987 los neonatólogos empezaron a prestar atención a la llamada hipótesis fetal, de Barker o de la “frugalidad”.^{32,59,60,61,62} Según ésta los estímulos o insultos que inciden en un periodo crítico o sensitivo del desarrollo del organismo tienen efectos a largo plazo de forma permanente en la estructura o función del mismo. Esto ocurriría en términos de la llamada “programación”, manifestándose como una enfermedad en el adulto. Por lo tanto ésta supone que una nutrición maternal y fetal subóptima, podría tener profundos y sostenidos efectos en la salud de las personas, más tarde en la vida, incluyendo el aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular. Estos autores sugerían que la

desnutrición fetal, durante periodos críticos, puede afectar permanentemente al desarrollo y función del sistema endocrino, conduciendo a una serie de adaptaciones endocrinas, metabólicas y fisiológicas que permiten sobrevivir al feto en un medio nutricional adverso dentro del útero. Sin embargo estos cambios pueden volverse “programados” y resultar inadecuados para la vida posterior, cuando se dispone de más nutrientes.⁶³ De aquí parte la idea de la programación fetal, como la vía metabólica que conduce a futuros efectos adversos.^{64,65} No obstante otros estudios⁶⁶ sugieren que una aceleración del crecimiento postnatal podría incluso tener más influencia en el desarrollo de un síndrome metabólico en la vida adulta que el hecho aislado de presentar un bajo peso al nacer. Así se ha extendido esta idea de la programación fetal al efecto de la nutrición en las primeras semanas de vida en los niños nutricionalmente comprometidos, sobre la evolución de su metabolismo más tarde en la edad adulta. Por tanto este modelo propone que la nutrición durante la vida fetal, neonatal y niñez temprana, cambiaría la expresión de determinados genes implicados en la respuesta metabólica, condicionando la posterior capacidad funcional, competencia metabólica y la respuesta al medio externo.⁶⁷

En este contexto, epidemiológicamente, los datos sugieren que el tamaño pequeño, tanto al nacer como al año de edad, se asocia a un alto riesgo de diabetes, HTA, enfermedad cardiovascular e infarto agudo de miocardio (IAM) en la vida posterior. Además se ha observado una transmisión multigeneracional, evidenciada por la asociación del bajo peso materno al nacer y riesgo de HTA en sus hijos cuando alcanzan la edad adulta.²⁵ También ha sido publicado que una ganancia rápida de peso en la infancia se puede relacionar con obesidad futura.^{25,60,68,69,70,71,72} De igual forma, existen estudios que sugieren que velocidades rápidas de crecimiento en la infancia aumentan el riesgo de síndrome metabólico y que el crecimiento lento podría ser protector.^{73,74} En este sentido, autores como Lucas,⁷¹ Singhal,^{72,73,74} y otros investigadores,^{75,76} han postulado que el mayor riesgo de enfermedad cardiovascular durante la vida adulta que presentan los niños que se alimentaron con fórmula adaptada en los primeros meses de vida respecto a los que tomaron lactancia materna, se relacionó con la ausencia de calostro, sobrenutrición y rápido crecimiento en periodo postnatal.

Aunque inicialmente los mismos autores^{71,72,73,74,75} sugirieron que ingestas altas de proteínas podían aumentar el crecimiento y posiblemente reducir los déficits en el neurodesarrollo, estudios suyos más recientes sobre la misma cohorte estudiada en la

adolescencia demostraron que un crecimiento rápido temprano podría ser un marcador desfavorable de riesgo de resistencia a la insulina durante la adolescencia.

Según refiere Cianfarani en 1999⁶³ se especula sobre la circunstancia de que el tremendo esfuerzo para recuperar el peso rápidamente tras el nacimiento, pudiera derivar hacia la superactivación del sistema de las Insulin-Growth- factors (IGFs), el cual se encontraba quiescente durante la vida fetal intrauterina. Así los aportes restringidos de nutrientes en la vida fetal se reconducirían desde el crecimiento a la supervivencia de los órganos vitales, pudiendo inducir una adaptación metabólica con efectos que pueden eventualmente condicionar DM tipo 2 en una etapa posterior. Esto podría representar una potencial consecuencia a largo plazo del catch-up de crecimiento en niños con RCIU.

Por lo tanto aunque un crecimiento recuperador puede ser beneficioso a corto plazo también puede ser pernicioso a más largo plazo. De hecho algunos autores defienden que el crecimiento somático lento podría ser beneficioso. Sin embargo en los niños prematuros la asociación de un crecimiento somático lento con un retraso de crecimiento cefálico y la posible subsiguiente afectación neurológica podría ser más importante que una respuesta aumentada de riesgo cardiovascular.^{64,65} Por lo tanto en esta controversia, lo habitual es que la balanza se incline hacia el cerebro y al niño prematuro se le alimente con fórmula enriquecida.^{65,71}

La hipótesis de las adipocitokinas⁵⁷ considera que en el tejido adiposo se encuentran numerosas sustancias bioactivas que juegan un papel clave en la patogénesis del síndrome metabólico. Así destaca el Inhibidor 1 del activador del plasminógeno en el desarrollo de enfermedad vascular y la hipoadiponectinemia que al tener reducido el efecto antidiabético y anti-aterogénico de la adiponectina favorecería el desarrollo de este síndrome. Por otro lado, en estudios en animales, se ha mencionado otra adipocitokina, la llamada “resistin”, que se ha asociado con resistencia a la insulina en ratones y que podría ser el enlace entre obesidad central y resistencia a la insulina, aunque esto no ha sido estudiado en humanos.

Así los estudios que se han centrado en la composición corporal han observado un aumento de la adiposidad central en niños prematuros que se ha asociado a síndrome metabólico.^{64,65} Los niños prematuros tienen como grupo una mayor adiposidad visceral

que los niños a término y este hecho se ha relacionado con un aumento de la incidencia de síndrome metabólico en esta población.^{64,65}

Respecto a la teoría inflamatoria⁵⁷ estudios en adultos indican que los altos niveles de marcadores inflamatorios como la Proteína C reactiva (PCR) o la interleukina-6 (IL-6) se relacionan con el perfil lipídico y la tensión arterial. Los LC-PUFAs por su efecto anti-inflamatorio tendrían un efecto protector sobre la enfermedad cardiovascular.

Pese a estas teorías, la revisión de la evidencia científica disponible parece indicar que hay pequeñas razones para no maximizar el soporte nutricional del niño de MBPN después del nacimiento. Recientemente Jeffery et al han revisado 300 niños buscando la evidencia de la programación prenatal o postnatal temprana para el peso y la resistencia a la insulina, encontrando pequeña evidencia para la programación temprana. Incluso a los 8 años, el mejor predictivo de la resistencia a la insulina es, el peso corporal en ese momento.⁷⁷

Por lo tanto los neonatólogos deben tener en mente estos datos ya que la contribución de la programación, tanto fetal como neonatal, en el niño prematuro AEG, probablemente sea muy pequeña comparada con otros factores de riesgo como el peso de los padres y el peso del niño más tarde en la infancia, así como los factores relacionados con el estilo de vida como la actividad física que probablemente van a tener un mayor impacto sobre el riesgo de obesidad y síndrome metabólico en edades posteriores de la vida.^{64,65}

Como refieren algunos autores como Bhatia²⁵ aunque existen nuevos datos sobre el origen fetal de la enfermedad metabólica y sobre la contribución de las alteraciones del crecimiento post-natal al desarrollo del mismo, mientras no aprendamos más acerca de estos temas “posteriores”, tenemos que ser muy cautelosos en abandonar nuestras prácticas habituales para proporcionar una óptima nutrición. Por tanto el autor considera que las guías actuales deben ser seguidas hasta que se definan otras estrategias para la alimentación de estos niños prematuros tan extremadamente vulnerables y frágiles.

1.6 Valoración del estado nutricional

1.6.1 Medidas Antropométricas directas

Respecto a la valoración del estado nutricional, la estimación del crecimiento es el parámetro más común, cuando no el único, del que se dispone en muchos niños prematuros. El crecimiento implica cambios regulares y coordinados en el tamaño y composición corporal. La valoración del crecimiento se suele hacer analizando el peso, longitud, perímetro craneal, y en ocasiones los pliegues cutáneos y perímetro braquial.^{78,79} Aunque los tres primeros son las medidas más a menudo utilizadas, cada día se le da mayor importancia al estudio de la distribución corporal de la ganancia de peso como determinante de una adecuada ingesta de nutrientes, más que a la valoración independiente del crecimiento en sí.⁸⁰

El **peso** es el parámetro más utilizado en la evaluación del crecimiento. Sin embargo, el peso se ve afectado en gran medida por el estado de hidratación, un factor que es muy importante en los primeros días de vida de un recién nacido. El agua corporal total generalmente disminuye mucho en los primeros días, aunque por otro lado en los niños enfermos la presencia de edema es relativamente frecuente. Se considera que los niños a término generalmente suelen perder hasta un 10% del peso corporal en los primeros días de vida y en los niños prematuros estas pérdidas podrían aumentar hasta un 15-20%. En las series más antiguas las pérdidas eran aún mayores, atribuyéndose la reducción de esta pérdida al mejor manejo de los fluidos y a la implantación de la nutrición temprana⁴⁰ en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Aunque mucha de esta pérdida de peso refleja cambios en el agua extracelular, en ocasiones más de la mitad del peso perdido puede deberse a la movilización de la masa muscular, así como a la disminución de las reservas de glucógeno y de grasa para compensar la ingesta inadecuada de nutrientes en los primeros días después del nacimiento.^{40,78,79}

Otra forma de estudiar el crecimiento es calcular la **velocidad de crecimiento ponderal** (g/kg/día) a lo largo de varias semanas. Esta medida es más sensible que un valor aislado sobre la curva de crecimiento. La valoración regular cada 5-10 días del crecimiento ponderal puede ayudar a identificar precozmente un fallo en el crecimiento y a monitorizar la respuesta a las intervenciones nutricionales.^{78,79}

En este contexto el estudio de la **relación del peso para la talla** sirve para conocer el peso ideal para la talla y la simetría del crecimiento. El peso ideal es aquel situado en el percentil de la talla.⁴⁰

En cuanto al crecimiento lineal, se suele utilizar **la longitud (medida occipucio-talón)**, que es generalmente considerada el parámetro más sensible para medir la ingesta adecuada de nutrientes y además es poco modificable por cambios en el estado de hidratación.

Otras medidas menos utilizadas son: la longitud del pie, longitud codo-muñeca, longitud occipucio-nalga y la longitud rodilla-talón, todas ellas con una reproductividad menor que la longitud occipucio (coronilla)-talón.^{78,79}

La medida del **perímetro cefálico (PC)** o circunferencia occipito-frontal a la altura de las prominencias óseas, precisa la realización de tres determinaciones y elegir la de valor más alto. La medida del PC es una buena medida del crecimiento cerebral y desarrollo neurológico⁴⁰, y es poco influenciado por los cambios en el estado de los líquidos corporales.

1.6.2 Índices Antropométricos o Razones derivadas de las mediciones directas

A partir de estas variables antropométricas, medidas directamente, se obtienen diversos índices antropométricos que facilitan la interpretación y permiten clasificar las alteraciones de la nutrición, ya sea por exceso o por defecto. Tienen la desventaja de que no informan sobre la composición corporal y se influyen por circunstancias que alteran el peso (estado de hidratación, masas u organomegalias), por lo que al interpretarlos debe relacionarse con parámetros de composición corporal.

La relación peso/talla valora la relación de estas medias independientemente de la edad. Es de gran ayuda para detectar precozmente la malnutrición aguda. Para ello se dispone de patrones percentilados. También se puede calcular la puntuación z .^{81,82} Su interpretación se detalla en la tabla III.

El índice de masa corporal (IMC), resultado de la relación entre el peso y la talla (peso /talla²) es considerado para algunos autores^{83,84} el mejor índice para estimar un estado nutricional adecuado (obesidad/adecuado/delgadez).

El IMC o índice de Quetelet es un índice muy fácil de calcular, que se ha mostrado muy útil para definir la obesidad y que también tiene establecidos los límites para la subnutrición^{81,82}. Este índice varía con la edad: aumenta en los lactantes, disminuye en la edad preescolar y aumenta de nuevo en la edad escolar hasta el adulto. Por esta razón el IMC necesita ser valorado utilizando curvas en relación con la edad, por lo que se dispone de gráficos percentilados de evolución longitudinal⁸⁵ o con el cálculo de la puntuación z.^{81,82} No obstante es preciso matizar que los valores elevados sólo significan sobrepeso, siendo recomendable acompañarlos de una medida de la composición corporal como por ejemplo el perímetro braquial y el pliegue tricipital.^{81,82}

Por lo tanto aunque no existe consenso unánime sobre cuál es el índice ponderal más adecuado para expresar la masa corporal, en general el índice de Quetelet o Índice de Masa Corporal (IMC) asociado a la medición del perímetro braquial y el pliegue tricipital es considerado lo más recomendable. Si bien este índice no discrimina los distintos compartimentos, diversos estudios han demostrado que tiene una considerable correlación con la adiposidad en los niños. Los estudios longitudinales han demostrado que IMC es un potente predictor de obesidad tardía en niños. Así ha sido publicado que los niños tienen un alto riesgo de obesidad si el IMC aumenta bruscamente antes de los 5.5 años.^{86,87} Se considera el P>85 por edad y sexo como el punto de corte arbitrario para definir el exceso de grasa.

En la tabla siguiente (tabla III) se resumen los índices más utilizados:

TABLA III: INDICES RELATIVOS AL PESO Y TALLA

Relación o Índice	Cálculo
Relación Peso / Talla (I de McLaren)	curvas de percentiles/puntuación z
Cálculo de la puntuación z ^a	$z = \frac{\text{valor antropométrico real} - \text{mediana}(P_{50})}{\text{Desviación estándar}^b}$
Índice de Waterlow^c	
W1:tanto por ciento de peso para la talla en p50	$W1 = \frac{\text{Peso real (Kg)} \times 100}{\text{Peso para la talla en p50}}$
W2: tanto por ciento de talla para la talla en p50	$W2 = \frac{\text{Talla real (cm)} \times 100}{\text{Talla p50 para la edad}}$
Índice Nutricional (I de Shukla)^d	$\frac{\text{Peso actual (kg)} \times \text{Talla actual (cm)} \times 100}{\text{Peso p50 su edad} / \text{talla p50 su edad}}$
Índice de Quetelet o Índice de masa corporal (IMC)^e	$\text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$
Índice Ponderal de Rorher	$\text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^3$
Índice de Dugdale	$\text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^{1.6}$

^a **Relación peso/talla:** se clasifica según percentil y/o puntuación z:

-Normal: P₁₅-p₈₅ ($z \geq -1 \leq +1$).

-Subnutrición (tres niveles): a) Leve, < P₁₅ > P₃ ($z < -1 \geq -2$); b) moderada, $z < -2 \geq -3$; c) grave, $z < -3$

-Sobrenutrición (tres niveles): a) Leve (sobrepeso) > P₈₅ y < P₉₇ ($z > +1 \leq +2$); b) Obesidad, > P₉₇ ($z > +2 \leq +3$) c) Obesidad intensa, $z > +3$.

^b **Desviación estándar:** se obtiene a partir de las tablas originales o a partir de los percentiles (para valores superiores al p50 dividir el valor de la distancia p₉₇-50 por 1,88; y para los inferiores al p50 dividir la distancia p₅₀-p₃ por 1,88)

^c **Índice de Waterlow:** -Normal:>90%; subnutrición leve:90-80%;desnutrición moderada:80-70%; desnutrición grave <70%.

^d **Índice Nutricional (I de Shukla)**

Normal: 90-110.; Desnutrición: <90%; sobrepeso: 110-120; obesidad: >120

^e **Índice de Quetelet o Índice de masa corporal (IMC):** hasta los 5 años se clasifica igual q la relación peso/talla. En mayores de 5 años:

-Normal:P₁₅-P₈₅ ($z \geq -1 \leq +1$).Sobrepeso >P₈₅ ($z > +1$)equivale a IMC 25 kg/m² a los 19 años.Obesidad >P₉₇($z > +2$)equivale a IMC 30 kg/m² a los 19 años.Obesidad moderada 30-40, grave >40.

Modificado de Martinez Costa C ^{81,82}

1.6.3 Curvas de crecimiento de referencia.

Cuando las mediciones antropométricas (peso, longitud/talla, perímetro cefálico, circunferencias y pliegues) se comparan con los valores “ideales” o que predominan para cada edad y sexo, se trabaja con curvas de crecimiento. Lo ideal es disponer de datos obtenidos de la propia población de estudio o, en su defecto, lo más cercana posible.

Las curvas de referencias recogen la distribución normal o gaussiana de la población y sirven para valorar el crecimiento de un niño concreto en un momento delimitado respecto a sus pares o a la población normal.

La **comparación del crecimiento de un niño o un par con las curvas de referencia y la velocidad de crecimiento** (aumento incremental con el tiempo) se consideran los parámetros más adecuados para la valoración del crecimiento.

Las curvas de referencia para la monitorización del crecimiento de los niños prematuros se clasifican en tres grandes grupos:

- Curvas de crecimiento fetal normal o intrauterinas;
- Curvas de crecimiento postnatal de series de prematuros;
- Curvas de crecimiento postnatal de niños a término.

➤ **Curvas de crecimiento fetal normal o intrauterinas:**

Una de las primeras curvas intrauterinas publicadas fueron las “**curvas de Lubchenco et al**” en 1963.⁸⁸ Estas fueron realizadas con niños que nacieron en un lugar con más de 1000 m de altitud y en una época en la que no se excluyeron niños con retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). Por esta razón la OMS ha recomendado que cada país o región elabore sus propias curvas de crecimiento intrauterino.

Una de las curvas fetales más utilizadas en nuestro medio son las conocidas como “**curvas de Alonso**”⁸⁹, realizadas con una población de recién nacidos en el Hospital Clínico San Carlos de Madrid, diferenciando los sexos y para cada semana de edad gestacional desde la 23 hasta la 42 semanas por los percentiles desde el p3 al p97.

➤ **Curvas de crecimiento postnatal de series de prematuros:**

Entre las curvas de crecimiento postnatal están las “*curvas de Ehrenkranz*”⁹⁰ publicadas en 1999. Estas incluyeron a 1660 prematuros procedentes de 12 centros en el periodo de tiempo entre 1994-1995. Estas curvas deben considerarse como de crecimiento típico más que como de crecimiento óptimo. Las curvas de crecimiento postnatal de niños prematuros sirven para monitorizar el crecimiento durante la estancia hospitalaria.

➤ **Curvas de Crecimiento postnatal de niños a término:**

Las curvas de crecimiento para niños a término parecen las mejores para comparar el crecimiento de los niños prematuros con el de sus contemporáneos a término, siempre que realicemos una corrección para ajustar la edad corregida. Esta se calcula restando a la edad cronológica las semanas que le faltaron para completar la fecha del término, tomando como referencia 40 semanas (semanas de edad postnatal – [40-edad gestacional]).

En cuanto a las curvas de crecimiento postnatal utilizadas en nuestro ámbito de trabajo destacamos las de la *fundación Faustino Orbegozo*⁹¹ (*Bilbao*), conocidas inicialmente como las “*curvas de Hernandez et al*” y también posteriormente como “*curvas de Sobradillo et al*”. Estas corresponden a un estudio longitudinal y transversal de crecimiento publicado en una primera fase (edad desde 0-2 años) en 1982, en una segunda fase (edad desde 0-14 años) en 1985 y en una tercera fase (edad desde 0-18 años) en 1988. Estas curvas alcanzaron una gran difusión entre pediatras y médicos de atención primaria en 1988.

Posteriormente se publicaron las “*curvas de crecimiento del centro Andrea Prader*”⁹² (Zaragoza) realizadas por el Hospital Universitario Infantil Miguel Servet, en una población más actualizada (2002).

Más tarde, en el año 2004, se publicaron las “*curvas de crecimiento de Carrascosa et al*”,⁹³ correspondientes a un estudio llevado a cabo en Barcelona en el hospital Vall d’Hebrón. Estas curvas fueron las que se utilizaron en nuestro estudio.

Más recientemente, en el año 2008, se publicó el “*estudio transversal español crecimiento 2008*”,^{94,95} resultado de la investigación conjunta de cinco hospitales

universitarios españoles (hospital Miguel Servet de Zaragoza, hospital Vall d'Hebrón de Barcelona, hospital universitario de Granada, hospital universitario de Basurto y hospital universitario Carlos Haya de Málaga) correspondientes a las poblaciones de Bilbao, Barcelona, Zaragoza y Andalucía. Posteriormente estos datos se han actualizado con la integración en **2010** de los datos de la Comunidad Autónoma de Madrid, publicándose el **“estudio transversal español 2010”**⁹⁶. Estos datos comprenden valores de peso y longitud en recién nacidos desde 26-42 semanas de edad gestacional hasta la edad adulta. Este estudio pone de manifiesto la aceleración secular del crecimiento de talla en nuestro país pero también del índice de masa corporal, motivada por la aceleración del ritmo madurativo y fundamentalmente por el incremento del sobrepeso en la población⁹⁷

Como patrón internacional se dispone de la **“versión 2000 del CDC** “(Centre for Disease Control) de niños norteamericanos.⁹⁸ En Europa se ha elaborado un patrón multicéntrico pero sólo para niños de 0-5 años (**“Euro Growth-2000”**).⁹⁹

Por último cabe mencionar las **“curvas de la Organización Mundial de la Salud (OMS)”**. Estas curvas fueron incluidas en el programa de supervisión de salud infantil, estando presentes para la monitorización del crecimiento en la cartilla de salud infantil. Las curvas de la OMS^{100,101} partieron de un estudio exhaustivo realizado en 1993 por la OMS. Para esto se recogieron datos de crecimiento longitudinal desde el nacimiento hasta los 24 meses y además se hizo un estudio transversal desde los 18 a los 71 meses. Se recogieron datos sobre 8440 lactantes y niños pequeños saludables, alimentados con leche materna y con antecedentes étnicos y entornos culturales muy diversos (Brasil, Ghana, la India, Noruega, Omán, Estados Unidos).

En nuestro estudio utilizamos como curvas intrauterinas las **“Curvas de Alonso et al”** (1998)⁸⁹ y como curvas de seguimiento neonatal las **“Curvas de Enrenkranz”** (1999)⁹⁰. Para la valoración del crecimiento (percentiles y z-score) durante el periodo de intervención y seguimiento utilizamos las curvas post-neonatales correspondientes al **“Estudio español del crecimiento (2008/2010)”**^{94,95,96} para el peso, longitud e IMC, las curvas de la **“Fundación Andrea Prader”** (2002/2005)⁹² para el perímetro cefálico (curvas de Ferrández-Longas) y las curvas de la **“Fundación Orbegozo”** (1988 y 2002)^{91,94} para la velocidad de crecimiento ponderal y longitudinal (curvas de Sobradillo

2002), y también para el pliegue tricipital y perímetro braquial (curvas de Hernández 1988).

1.6.4 Estudio de la composición corporal

En el estudio del crecimiento es importante la valoración de la composición corporal,^{102,103} ya que la ganancia de peso puede reflejar cambios en la masa grasa o sólo en el grado de hidratación. En el último trimestre de la gestación se produce en el feto una acumulación de masa grasa la cual es beneficiosa en el niño a término para poder afrontar el parto vaginal y asegurar unas reservas de energía para utilizar el primer día de vida. Sin embargo, los niños prematuros no tienen esas necesidades cuando alcanzan la edad del término equivalente.¹⁰⁴

En el niño prematuro, el retraso de crecimiento post-natal se correlaciona con cambios en la composición corporal respecto al niño a término. Durante el primer año de vida, su porcentaje de grasa es mayor de lo que corresponde a su peso y su masa corporal magra es inferior a la correspondiente a su edad.¹⁰⁵ La masa muscular se mantiene reducida durante los primeros 4 años de vida y es la responsable del menor peso observado en los niños prematuros. En relación con un niño de similar peso, los niños prematuros, tienen igual o menor masa magra, mayor masa grasa y menor mineralización ósea, pareciéndose más al patrón de crecimiento del niño a término (40% de grasa) que al patrón de crecimiento fetal de similar edad gestacional (15% de grasa). Por el contrario cuando se comparan con los niños de referencia de la misma edad, los niños prematuros tienen mucha menor masa muscular, menor mineralización y similar masa grasa. Es probable que el manejo nutricional clásico favorezca unos niveles bajos de mineralización y masa magra comparando con los niños de referencia.¹⁰⁵

Los métodos más frecuentemente utilizados para medir la composición corporal son:¹⁰⁶

- Antropometría: peso, talla, perímetro cefálico.
- Medición del pliegue cutáneo (estimación de masa grasa) y perímetro braquial (grasa y masa muscular).
- Excreción urinaria de creatinina en orina de 24 h (estimación de masa muscular = $\text{Cre orina 24h} / \text{creatinina orina 24h normal para la talla}$): valores inferiores a 1 indican catabolismo muscular.^{81,82}

- Absorciometría: absorciometría de fotones de energía única (SPA), absorciometría de dos energías (DPA), absorciometría dual de rayos X (DEXA).
- Densitometría: densitometría hidrostática, pletismografía de desplazamiento de aire y pletismografía acústica.
- Conductividad eléctrica total del cuerpo (TOBEC).
- Dilución de trazadores: químicos, isótopos estables.
- Contenido de potasio total del cuerpo.
- Impedancia bioeléctrica (BIA).
- Técnicas de imagen: ecografía, tomografía computerizada (TAC), Resonancia Magnética nuclear (RMN), análisis de activación de neutrones, espectrofotometría o interactancia cercana a infrarojos.
- Resonancia magnética espectroscópica.

El análisis de la composición corporal total puede basarse en diferentes modelos, según se consideren dos, tres o más compartimentos.^{105,106} El modelo de dos compartimentos asume que la masa corporal se compone del tejido adiposo o “fat mass” (FM) y del tejido no adiposo o “fat-free mass” (FFM) que se equipara a la masa muscular. La grasa corporal es el compartimento más variable y uno de los más sensibles a los cambios en el estado nutricional, siendo importante su medición.¹⁰⁷ La teoría de los tres compartimentos añade la masa esquelética u ósea. Por otro lado, en el modelo de multi-compartimentos se tiene también en consideración el agua corporal total, la densidad corporal total, contenido mineral óseo y la antropometría.^{108,109,110} La medición del pliegue cutáneo es un modo simple de estimar la masa grasa y muestra una buena correlación con otras técnicas como la dilución isotópica, TOBEC y DEXA.^{109,110,111,112}

Los pliegues cutáneos pueden obtenerse en varias regiones anatómicas del cuerpo: en extremidades, la medición puede hacerse sobre el tríceps, bíceps o el muslo; en el tronco, las localizaciones más utilizadas son la región subescapular y la suprailíaca. Su medición valora la composición corporal (grasa) e informa del estado de nutrición actual. Éstas son medidas del tejido adiposo en la zona subcutánea, donde se encuentra aproximadamente el 50 % de la grasa corporal. Su correcta medición precisa una técnica muy cuidadosa, al objeto de minimizar el error intra e interobservador.

Actualmente se admite que el **pliegue del tríceps** estima la obesidad periférica, mientras que el **pliegue subescapular y suprailíaco** reflejan más la troncular. Se consideran valores normales los que se encuentran entre el percentil 15 y 85. Por encima del percentil 85 se considera obesidad y por debajo de percentil 15 desnutrición.

Los pliegues cutáneos permiten calcular la grasa corporal total mediante ecuaciones matemáticas como las de Durnin y Womersley¹¹³ que incluyen los 4 pliegues o las de Brook,¹¹⁴ aplicando posteriormente la formula de Siri⁸⁴ en la que se asume que la densidad de la masa grasa es de 0,9 g/l y de la masa libre de grasa es de 1,1 g/l de forma constante.

La circunferencia braquial mide la circunferencia de un círculo integrado por: el húmero, el paquete vasculo-nervioso, los músculos bíceps braquial y tríceps con sus aponeurosis, la grasa subcutánea y la piel. En el niño este círculo se considera una sección aproximadamente circular de músculo y grasa. Por consiguiente, resulta idóneo para reflejar los efectos de la malnutrición energético-proteica sobre el tejido muscular y la grasa, así como los excesos de energía acumulada en la obesidad.^{115,116} Además, hay otras circunferencias que aisladamente tienen un valor limitado pero las relaciones entre ellas son útiles en el estudio del patrón de distribución de la grasa y para definir el tipo de obesidad, como son la **circunferencia de la cintura, cadera y muslo**. También se utiliza la **circunferencia de la muñeca**, la cual ofrece una valoración de la envergadura del esqueleto del sujeto.

En este estudio se ha utilizado la medición del pliegue tricípital y el perímetro braquial. Estos se relacionan con curvas percentiladas para la edad y sexo o mediante puntuación z. También puede obtenerse el cálculo del área grasa del brazo según el nomograma de Gurne y Jelliffe y estimando la grasa total y el porcentaje de grasa corporal mediante ecuaciones de predicción a partir de los dos pliegues (ecuaciones de Slaughter y Lohman.^{81,82}

1.6.5 Índices bioquímicos

Los índices bioquímicos sanguíneos que se suelen utilizar en la monitorización temprana del estado nutricional suelen comprender: metabolismo calcio-fósforo,¹¹⁷ estado de las proteínas,^{6,40,115,118,119,120,121,122} metabolismo del hierro, así como otros minerales y vitaminas.⁴⁰ Otros parámetros bioquímicos útiles son: los factores de

crecimiento y leptina. También se suele estudiar la serie roja (en busca de anemia) y los linfocitos (la linfopenia <1500 se considera indicativa de malnutrición).^{81,82}

En el estudio de las proteínas se suele medir los valores de albúmina, transferrina, prealbúmina, proteína ligadora de retinol, fibronectina y Proteína C reactiva (PCR). Las dos primeras tienen vidas medias largas (18-20 días la albumina y 10 días la transferrina) por lo que tienen un valor limitado en la monitorización nutricional. Sin embargo, la prealbúmina con una vida media de 2 días, pero sobre todo la proteína ligadora de retinol y fibronectina que tienen una vida media de horas, se consideran buenos indicadores nutricionales en el enfermo agudo. Respecto a la PCR se sintetiza en el hígado y sus niveles guardan relación inversa con la síntesis de proteína visceral (sobre todo la prealbúmina), lo que debe tenerse en cuenta en el enfermo grave.^{81,82}

Otros parámetros bioquímicos indicadores del estado nutricional son las vitaminas, en especial el complejo B, las vitaminas A, D y C, los minerales y elementos traza, fundamentalmente calcio, fósforo, hierro, cinc, cobre, selenio, magnesio y yodo. Las vitaminas y minerales suelen disminuir en caso de desnutrición mientras que el perfil lipídico y el ácido úrico nos permiten detectar alteraciones de la nutrición por exceso.

El estado nutricional también influye en los cambios en las concentraciones plasmáticas de ciertas hormonas: hormona de crecimiento (GH), hormonas tiroideas y gonadotrofinas. Una de las hormonas que se mide con mayor frecuencia es la “insulin growth factor tipo I “(IGF-I) y su proteína transportadora tipo 3 (IGFBP-3).

La IGF-I es uno de los más importantes factores de crecimiento implicados en el desarrollo somático. Esta hormona se segrega en el hígado y en los tejidos periféricos en respuesta al estímulo de la GH. Su biodisponibilidad está regulada por las concentraciones circulantes de sus proteínas transportadoras, principalmente “insulin growth factor binding protein tipo 3” (IGFBP-3) e “insulin growth factor binding protein tipo 1” (IGFBP-1), cuya concentración también se puede medir en la práctica clínica.¹²³

Se ha publicado correlación positiva de IGF-I con la edad gestacional y la ingesta calórica y proteica. Las concentraciones de IGFBP-3 aumentan también con la edad gestacional y la ingesta de calorías y proteínas.^{40,119}

Estudios sobre el tema ¹²⁴ afirman que la IGF-I, IGFBP-3, y el cociente entre las isoformas de baja fosforización (lp) y alta fosforización (hp) de la IGFBP-1 (lpIGFBP-1/hpIGFBP-1) predicen la velocidad de crecimiento a corto plazo en los niños con muy bajo peso al nacimiento (MBPN). Otros estudios¹²⁵ encuentran que el grado de prematuridad, bajas ingestas de proteínas, género masculino y lenta ganancia de peso se asocian a un menor aumento de los valores postnatales de la IGF-I en niños prematuros. También se ha observado una relación positiva entre ganancia de peso y valores de IGF-I y IGFBP-3.

Por tanto la ingesta calórico-proteica y el estado nutricional per se determinan junto a la GH la secreción de IGF-I, de forma que esta puede ser útil en la valoración de los cambios del estado nutricional en los pacientes malnutridos.¹²⁶ Se ha observado que los niños prematuros tienen concentraciones más bajas de IGF-I que los niños a término y el tamaño al nacer se ha correlacionado con el nivel de IGF-I en sangre de cordón. Igualmente en los niños PEG se obtienen valores más bajos que en los niños AEG.^{125,127}

Así en la desnutrición se produce un descenso de la IGF-I y de la IGFBP-3 junto con aumento de la proteína transportadora IGFBP-2. Los valores de IGF-I se restauran con una buena alimentación entre 9 y 29 días después de su introducción, por lo que es un buen indicador de seguimiento de la respuesta de un paciente a un soporte nutricional.¹²⁴

Otro factor de crecimiento con potencial utilidad en el asesoramiento del crecimiento es la **Leptina**. Se trata de una proteína secretada por los adipocitos que señala el estado de las reservas de energía hacia el cerebro. La cantidad de leptina se correlaciona con la cantidad de reservas de grasa en el cuerpo, peso al nacimiento, índice de masa corporal (IMC), insulina sérica e IGF-I en niños a término y pretérmino.⁴⁰

Los índices bioquímicos utilizados para el estudio de la composición corporal son la excreción urinaria de creatinina, el índice urinario de hidroxiprolina, la excreción de N-metilhistidina y el balance de nitrógeno.

1.6.6 Asesoramiento del estado nutricional

Se considera recomendable que el crecimiento y el estado nutricional de los niños prematuros sea controlado, clínica y bioquímicamente, antes del alta hospitalaria, alrededor de una semana y un mes después de aquella, de acuerdo con las

recomendaciones que se recogen en la tabla siguiente (ver tabla IV). En el caso de que se incumplan los siguientes valores, se considerará crecimiento subóptimo y deberán tomarse las medidas pertinentes:

TABLA IV: VALORES DE CRECIMIENTO SUBÓPTIMO	
Crecimiento	valores de actuación
Peso	<25 gr/día
Longitud	<1 cm /semana
Perímetro cefálico	<0.5 cm /semana
Determinaciones bioquímicas	valores de actuación
Fósforo sérico	<4.5 mg/dl (1.45 mmol/l)
Fosfatasa alcalina	>450 UI/l
Nitrógeno ureico	<5 mg/dl (0.8 mmol/l)

Adaptado de Carver¹²⁸ y Hall¹²⁹

1.7 Papel de los minerales en el crecimiento y neurodesarrollo

El zinc tiene un papel muy importante en la nutrición del niño prematuro, ya que éste es necesario para la acreción de la masa muscular. Los niños prematuros hospitalizados presentan un balance negativo de zinc.

La deficiencia de zinc tiene una repercusión negativa sobre el sistema endocrino y conduce a un fallo de crecimiento entre otras manifestaciones. Se ha demostrado que la suplementación oral de zinc mejora la velocidad de crecimiento y aumenta las concentraciones de IGF-I de los pacientes con déficit de zinc, ya que estudios en animales han demostrado que uno de los mecanismos implicados en el retraso de crecimiento son niveles bajos de IGF-I circulante.^{40,130,131}

El zinc es un oligoelemento esencial tanto para la función cerebral como para el crecimiento del feto y del niño.³¹ Aunque en el hueso y en el músculo se acumulan cantidades significativas de zinc, las reservas disponibles son demasiado pequeñas para

ofrecer un cojín metabólico. Así, la homeostasis sérica del zinc depende en gran medida de la ingestión dietética.

Según los datos observados en la literatura los requerimientos de minerales, incluidos los elementos traza como el zinc y el cobre de los niños prematuros tampoco están bien establecidos.^{44,104,128}

El estudio llevado a cabo por la suplementación del zinc tras el alta en niños prematuros Friel y colaboradores¹³⁰ comprobó que condujo a un aumento del crecimiento lineal y a una mejoría del desarrollo motor en los niños en los que la fórmula a término se suplementó con zinc hasta más allá de 6 meses de edad corregida.^{126,132}

Por tanto parece importante asegurar unos aportes óptimos de zinc en esta población de niños prematuros tan vulnerable a los efectos del retraso de crecimiento.^{31,133,134}

1.8 Intervenciones nutricionales

En el campo de la alimentación del niño prematuro las intervenciones nutricionales durante la estancia hospitalaria han incluido entre otras una iniciación temprana de la nutrición parenteral, lo que se conoce como “nutrición parenteral agresiva” u “optimizada”, la alimentación trófica, la adición de fortificadores nutricionales a la leche materna, la introducción de fórmulas lácteas mejoradas o enriquecidas así como estrategias de alimentación para promover el catch-up.⁵³

Pero a pesar de ello el crecimiento recuperador o “catch up growth” no siempre se produce^{25,135} y por otro lado los beneficios de este “catch up growth” han sido discutidos por algunos autores.⁵³ Por todo ello el tema de la alimentación post-alta en el niño prematuro merece ser revisado.

En este contexto los estudio de Lucas y colaboradores^{34,70,74} refieren que la proteína es el nutriente crítico para los beneficios nutricionales tempranos. A menor edad gestacional se requieren mayores aportes de proteínas llegando a cifras de 4.5 g/Kg/d de aminoácidos y 120 Kcal/Kg/d de energía. Así se ha observado que una adecuada administración de proteínas en un periodo temprano puede mejora la función del eje GH/IGF-I, mejorando la sensibilidad a la insulina en los niños prematuros, y promoviendo un crecimiento con normal composición corporal.¹³⁶ Por el contrario unas

ingestas relativamente altas de energía administradas rutinariamente a los RNMBP pueden resultar en un exceso de acreción del tejido adiposo, con consecuencias adversas a largo plazo para la salud.⁴¹ La suplementación dietética con EPA y DHA, por su efecto inmunomodulador puede conducir a mejoras adicionales.⁴¹

En este contexto una pregunta importante es si las consecuencias a largo plazo de la restricción temprana del crecimiento postnatal pueden reducirse con una intervención nutricional en el niño prematuro después del alta hospitalaria. En otras palabras: ¿son las primeras semanas o meses después de la edad del término equivalente un periodo crítico para el catch-up de crecimiento?, y ¿puede ser seguro influir con una manipulación nutricional durante este periodo?¹³⁷

Así, la alimentación del niño prematuro después del alta hospitalaria es un área de creciente interés, por varios motivos:¹³⁸

- Todavía no se han logrado establecer unas guías precisas ya que se dispone de escasa información en la que basarse.
- No suele conseguirse una continuidad en la supervisión de la alimentación pre y post-alta.
- Los niños con MBPN son dados de alta con menor edad gestacional y menor peso corporal postconcepcional y son controlados por profesionales distintos al control pre-alta.
- Hasta ahora se ha venido prestando más atención al desarrollo neurológico que al seguimiento nutricional.

Una práctica habitual es que estos niños reciban unos cuidados nutricionales “intensivos” durante su estancia hospitalaria y en el momento del alta se les administre una fórmula adaptada de inicio igual que si fueran neonatos a término. Pero los recién nacidos prematuros suelen ser dados de alta hospitalaria con un peso alrededor de los 2000-2200 g, prácticamente la mitad del peso de un recién nacido a término, y una edad gestacional de 35-36 semanas. Con frecuencia tanto el peso como la talla se encuentran por debajo del percentil 10³⁵ y este retraso de crecimiento permanece incluso hasta los

18 meses o más.^{15,128,139,140} De hecho para muchos autores el retraso de crecimiento es “inevitable” en los niños prematuros.^{44,83,89,137}

Se ha observado que después del alta hospitalaria, los RN prematuros alimentados a demanda consumen mayores volúmenes de leche que los RN a término, como posible respuesta a una demanda nutricional aumentada para recuperar el crecimiento no alcanzado.¹⁴¹ Pese a ello los déficits nutricionales persisten durante la infancia.¹⁴² El crecimiento postnatal deficiente en los neonatos prematuros, especialmente del perímetro cefálico, se ha asociado a un mayor riesgo de déficit del desarrollo nervioso con resultados cognitivos y educacionales más deficientes en la infancia tardía.^{128, 143,144,145}

Sin embargo, pese a la importancia fundamental de la nutrición en este periodo crítico de la vida, en el momento actual, no existe un acuerdo “estandarizado” en la alimentación del niño prematuro en el periodo post-alta. En el momento del alta hospitalaria la meticulosa pauta de alimentación intrahospitalaria, generalmente se interrumpe bruscamente, pasándose a una fórmula estándar y retirándose los fortificadores en la lactancia materna. El establecimiento de guías de alimentación es complicado porque existe un amplio rango de edad cronológica o post-concepcional así como diferentes condiciones mórbidas del recién nacido en el momento del alta hospitalaria, que pueden tener impacto en su alimentación y su crecimiento.

Aunque la leche materna es la nutrición más recomendable y recomendada para los recién nacidos, muchos de los recién nacidos prematuros, en particular los más inmaduros, reciben leche de fórmula como principal nutrición durante los primeros meses posteriores al alta hospitalaria.

Así, para mejorar el crecimiento del niño prematuro se pueden poner en práctica diferentes estrategias¹⁴⁶ como serían:

- Intensificar el tratamiento nutricional para reducir el tiempo en el que el recién nacido recupera el peso al nacimiento, durante el periodo intrahospitalario precoz.
- Continuar potenciando el crecimiento cuando el peso al nacer ya se ha recuperado.
- Continuar promocionando el catch-up tras el alta hospitalaria.

1.9 Composición de los tipos de leches

1.9.1 Leche Materna (LM):

La lactancia materna debe ser fuertemente promocionada como el alimento óptimo del niño prematuro con sus probados beneficios. El contenido energético de la leche materna en madres de niños prematuros suele oscilar entre la 65 Kilocalorías (Kcal) en la primera semana a 70 Kcal al mes de vida. El contenido proteico oscila igualmente entre 1.8 gramos (g)/100 mililitros (ml) en la primera semana y 1,4 g proteínas/100 ml al mes. No obstante se sabe que puede ser insuficiente en algunos nutrientes, particularmente en minerales, por lo que generalmente es suplementada en fósforo o multinutrientes fortificadores de la lactancia materna cuya composición se señala en la tabla adjunta (tabla V). Lo que no está tan claro es si la lactancia materna no fortificada contiene los requerimientos nutricionales de los niños prematuros después del alta. Los estudios en esta línea han publicado menores tasas de velocidad de crecimiento (peso, talla, perímetro cefálico) y menor masa ósea en los niños alimentados al pecho, al menos a corto plazo.¹⁴⁷ En un estudio realizado por Lucas et al en 2001,¹⁴⁸ los niños alimentado con lactancia materna a las 6 semanas post-término fueron 513 g más delgados y 1.6 cm más bajitos que los que tomaron fórmula especial postalta enriquecida (PDF), y estos déficits persistieron más de 9 meses. No existieron diferencias en el perímetro cefálico.^{148,149} Sin embargo tras fortificar la leche materna extraída esta puede alcanzar las 80-84 kcal y los 2.4 g de proteínas/100 ml.¹⁵⁰ En otro estudio realizado por O'Connor¹⁵¹ los niños que recibieron lactancia materna fortificada hasta las 12 semanas, cuando se evaluaron a los 12 meses el grupo de intervención obtuvo 1.2 kg más de peso, 3.8 cm más de longitud y 1 cm más de perímetro cefálico. Sin embargo el estudio¹⁵¹ no detectó ninguna diferencia en el neurodesarrollo a los 18 meses de edad corregida.

1.9.2 Leche o fórmula Adaptada de inicio (FAD):

La leche o fórmula de inicio, también llamada estándar, está diseñada para recién nacidos a término y está basada en la composición de la leche materna madura. El contenido energético típico (67 Kcal/100 ml) y la concentración de proteínas (1.4-1.5 g/100 ml) se señalan en la tabla adjunta (tabla V). Su contenido en calcio y fósforo no

parece suficiente para cubrir las necesidades nutricionales recomendadas para los neonatos prematuros estables en crecimiento.¹⁵²

1.9.3 Leche o Fórmula de Prematuros (FP):

La leche o fórmula para prematuros tiene un alto contenido energético (alrededor de 80 kcal /100 ml) y está enriquecida en proteínas (aproximadamente 1.8-2.4 g/100 ml) y, variablemente suplementada en minerales, vitaminas y oligoelementos. Suele utilizarse para la alimentación del niño prematuro antes del alta hospitalaria,^{33,34} y de forma más variable después del alta.¹⁴⁹ Este tipo de leches se suele citar como fórmula “prem”.

1.9.4 Leche o Fórmula Enriquecidas Post-alta (FEP)

Estas leches o fórmulas tienen una composición intermedia entre la fórmula de prematuros y la fórmula estándar de inicio, y están disponibles en Estados Unidos desde 1990. La mayor diferencia entre las fórmulas es su mayor contenido en proteínas (1.6-1.9 g/100 ml), un modesto aumento de energía (70-75 kcal /100 ml) y una suplementación en calcio, fósforo, zinc, elementos traza y vitaminas.

Así estas fórmulas, diseñadas con el afán de promover el crecimiento post-alta, se basan en las siguientes características:

- Alto contenido en proteínas para promover el catch-up, acompañado de un modesto incremento de energía para favorecer la utilización de las proteínas adicionales ya que un incremento alto de energía podría promover el depósito de grasa y una regulación del volumen a la baja.
- Aporte adicional de calcio y fósforo para favorecer una adecuada mineralización ósea.
- Aporte adicional de zinc, elementos traza y vitaminas para soportar las tasas de crecimiento proyectadas.

Los nuevos regímenes dietéticos que emplean fórmulas enriquecidas con el objeto de suplir estas necesidades aumentadas de los niños prematuros, pueden conferir efectos beneficiosos para el crecimiento y desarrollo a largo plazo. La mayor evidencia aportada en este sentido se basa, casi exclusivamente, en estudios

hospitalarios.^{153,154,155,156,157,158,159,160,161,162,163,164} En estos estudios se ha podido observar que el crecimiento y el desarrollo de los niños pretérmino mejora cuando son alimentados con una fórmula “enriquecida”, especial para pretérminos, tan pronto como sea posible después del nacimiento hasta el alta hospitalaria.^{33,34} Lo que no está claro es si los niños prematuros deben ser alimentados con una fórmula especial enriquecida después del alta hospitalaria, su composición en los principales nutrientes y durante cuánto tiempo.¹⁴⁹

TABLA V : COMPOSICION DE LOS TIPOS DE LECHE				
TIPOS DE LECHE	CALORIAS (Kcal/100 ml)	PROTEÍNAS (g/100 ml)	HID. CARBONO (g/100 ml)	LÍPIDOS (g/ 100 ml)
	Prematuro-RNT	Prematuro-RNT	Prematuro-RNT	Prematuro-RNT
L. Materna ⁽¹⁾	70-65	(1.8-2.4 -(0.7-2.4)	(5-6.9) - (6.8-7.6)	(4-5) - (2.3-8.9)
Fortificadores ⁽²⁾	7-14	0.34-0.7	1.34-2.7	0.04-0.08
2-4gr/100 ml				
L Materna Fortificada ^(1,2) (mínimo-máximo)	77-84	2.14-3.1	6.3-9.6	4.04-5.08
Leche Inicio 13% ⁽²⁾	67	1.2-1.5	6.9-7.7	3.4-3.7
Leche Enriquecida ⁽²⁾	70-75	1.6-1.9	7.2-7.8	4.1-4.2
Leche Prematuros ⁽²⁾	74-80	1.8-2.4	7.6-8.9	3.5-5.1

(1) Aguayo Maldonado J, Gómez Papi A, Hernández Aguilar MT, Lasarte Velillas JJ, Lozano de la Torre MJ, Pallás Alonso CR, editors. *Manual de Lactancia materna*. Madrid: Panamericana; 2008.¹⁶⁵
 (2) Lawrence R. *Bioquímica de la leche humana*. En: Lawrence R, editors. *La lactancia materna. Una guía para la profesión médica*. Madrid: Elsevier; 2006. p.111-182.¹⁶⁶ (3) Información obtenida de los laboratorios fabricantes.

1.10 Estudios científicos más relevantes sobre alimentación de los niños prematuros en el periodo post-alta

De todos los estudios más importantes realizados en el tema de la alimentación de los niños prematuros tras el alta, hemos querido destacar los más importantes, señalando algunas características de su metodología así como los resultados más relevantes obtenidos por los autores. Esto se recoge en la tabla siguiente (TABLA VI).

TABLA VI: REPERCUSIÓN DE LA ALIMENTACIÓN LÁCTEA SOBRE CRECIMIENTO Y NEURODESARROLLO EN LA LITERATURA REVISADA

Autor	Fórmula		Meses intervención	n	P	T	PC	Neuro Desa rrollo	De Mi	Obs
	Kcal/100ml	Prot g /100 ml								
Lucas 1992 ¹⁴⁰	67 vs 72	1.45 vs 1.8 5	9	32	↑	↑	=	=	↑	
Chan 1993 ¹⁶⁷	68 vs 70 vs 80	1.5 vs 1.7 vs 1.8	3	43	=	=	=		↑	
Wheeler 1996 ¹⁶⁸	68 vs 68	1.5 vs 1.83	2	42	↑	↑	↑			
Cooke 1998 ¹³⁹	66 vs 80	1.4 vs 2.2	6	80	↑	↑	↑	=	↑	↑V
Atkinson 1999 ¹⁶⁹	68 vs 72		12	70	↑	=	=			
Lucas 2001 ¹⁴⁹	68 vs72	1.45 vs 1.85	9	229	↑	↑	=	=	↑	
Carver 2001 ¹²⁸	67 vs 72	1.6 vs 2.1	12	125	↑	↑	↑			↑ V ↑<1250g
De Curtis 2002 ¹³⁷	66 vs 74	1.4 vs 1.8	2	33	=	=	=		=	
Agosti 2003 ¹⁷⁰	70 vs 80	1.7 vs 2.4	10-13.7	121	↑	↑	↑	↑		
Koo 2006 ¹⁷¹	68 vs 74	1.4 vs 1.9	12	89	↓	↓	↓	=	↓	
Limanovitz 2007 ¹⁷²	67 vs 64	2.1 vs 1.6	6	20	=	=			=	
Picaud 2008 ¹⁷³	81 vs 67	2.3 vs 1.7	2	49	↑	=	↑		↑	↑ V
Amesz 2010 ¹⁷⁴	67 vs 67	1.7 vs 1.47	6	96	=	=	=			
Garcia Cantó 2013	67 vs 74vs 75	1.47 vs 1.77 vs 1.95	6	89	=	=	A y C>B	↑		B con LCPufas C con Zinc

n: número de sujetos *P*: peso, *T*: talla, *PC*: perímetro cefálico, *De Mi* :densidad mineral ósea, *V*: varones, *Obs*: observaciones ; ↑: aumenta, ↓:disminuye, = igual.

1.11 Suplementación de las leches adaptadas con LCPUFAS

Otro tema importante en la nutrición del niño prematuro compete a la adición de ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga a las fórmulas infantiles.

Los ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga (LCPUFAs) son considerados como nutrientes esenciales en el adulto y en la nutrición infantil.¹⁷⁵ Los más importantes en el ser humano son: el ácido docosa-hexaenoico de la serie $\omega 3$ (DHA; 22:6n-3 o 22:6 $\omega 3$) y el ácido araquidónico de la serie $\omega 6$ (ARA; 20:4n-6 o 20:4 $\omega 6$). Mientras la leche humana contiene cantidades sustanciales de DHA ($\omega 3$) y AA ($\omega 6$), hasta hace poco tiempo, en concreto hasta el año 2002 en Estados Unidos, las fórmulas infantiles no los incluían.^{176,177} Así estas fórmulas contenían los ácidos grasos precursores esenciales, ácido linoleico (AL) y ácido alfa-linolénico (AAL) y los lactantes debían sintetizar su propio AA y DHA, respectivamente. Estudios bioquímicos realizados tanto en recién nacidos a término como en prematuros, indican que los niños alimentados con leche de fórmula sin LCPUFAs tienen significativamente menos DHA y AA en los fosfolípidos del plasma y en sus eritrocitos que aquellos alimentados con leche materna (LM).¹⁷⁸ En el trabajo desarrollado por Brenna y colaboradores¹⁷⁹ respecto a las concentraciones de DHA y ARA realizados en leche materna madura de madres sanas, bien alimentadas, de todo el mundo, se concluye que los niveles de DHA oscilan ampliamente entre $0.22 \pm 0.32\%$. De hecho, una explicación frecuentemente citada respecto a mejor función cognitiva en los niños alimentados con lactancia materna comparativamente a los niños alimentados con fórmula artificial es la falta de cantidades suficientes de estos LCPUFAs en aquellos niños que se alimentan con fórmulas lácteas no suplementadas.¹⁴⁶

La posibilidad de que la escasez de DHA y AA en la dieta pueda relacionarse con un menor o peor desarrollo de la función visual y neurológica, viene apoyada por el hecho de que estos son los principales ácidos grasos $\omega 3$ y $\omega 6$ de los tejidos neurales y porque además el DHA es un componente importante de las membranas de los fotorreceptores de la retina.¹⁴⁶

Pero aunque parece razonable que la adición de estos nutrientes en las fórmulas lácteas infantiles pueda contribuir a un mejor desarrollo cognitivo y visual, tanto en niños a término como en niños prematuros, estas teorías no están confirmadas.^{180,181,182}

Por otro lado, parece ser más controvertido el efecto beneficioso que pueden tener sobre el crecimiento. Algunos estudios publican una ventaja significativa en el peso y la longitud, independientemente de la suplementación de proteínas,^{183,184, 185} mientras otros no lo observan.^{140,186,187,188,189,190,191,192,193} Finalmente, basándose en los posibles efectos beneficiosos sobre el neurodesarrollo, se ha recomendado su adición en las fórmulas infantiles, siendo las recomendaciones de DHA entre 0.2-0.5% de los ácidos grasos y de AA en proporción al menos igual a la de DHA.¹⁹⁴ Así el nivel mínimo recomendado en la leche de fórmula suplementada es de 0.2%.^{190,195,196} Otros autores recomiendan valores de 0.35-0.40%.¹⁹⁷

Y más aún, en una revisión reciente llevada a cabo por Lampillonne en 2009,¹⁹⁸ los autores concluyen que la leche materna y la de fórmula debería contener aproximadamente un 1.5% de ácidos grasos esenciales como el DHA para prevenir la aparición de deficiencias en el neurodesarrollo y compensar estos déficits adquiridos de forma temprana por la prematuridad.

1.12 Conclusiones sobre las metas nutricionales del niño prematuro

Dado que se ha observado un estado sub-óptimo de nutrientes en el niño prematuro, es probable que una mejora de su manejo nutricional pueda beneficiar la salud y desarrollo a corto y potencialmente a largo plazo.^{67,149,199}

Así muchos autores consideran que la meta a corto plazo en el tratamiento nutricional en los niños prematuros sería mantener una velocidad de crecimiento normal y una adecuada composición corporal que les permita hacer un catch up gradual en el peso, la longitud y el perímetro cefálico. La meta final sería alcanzar un adecuado neurodesarrollo sin efectos metabólicos y consecuencias cardiovasculares adversas.²⁰⁰

2. JUSTIFICACIÓN

2.1 Justificación

Los niños prematuros al tener mayores requerimientos nutricionales que los recién nacidos a término, podrían beneficiarse de una alimentación con fórmulas lácteas de mayor contenido calórico, proteico y mineral. Sin embargo, no existe suficiente evidencia científica que confirme el hecho de que esta nutrición especial repercuta significativamente sobre el crecimiento y neurodesarrollo de estos niños

Mientras que en la mayoría de los estudios realizados en este tema^{3,8,43,150,201,202,203,204,205,206,207,208} se ha observado que el crecimiento de los niños prematuros durante el periodo de hospitalización postnatal se ve favorecido por una alimentación “enriquecida”, existe una gran discrepancia respecto de la importancia de mantener ésta al alta hospitalaria, midiendo como resultado el impacto sobre el crecimiento y desarrollo neurológico posterior. Estos estudios presentan una enorme variabilidad en cuando al tamaño muestral, tipo o composición de la fórmula láctea empleada, duración de la intervención, así como tiempo de estudio y seguimiento. Igualmente no se ha llegado a un consenso respecto a cual sería su composición ideal ni durante cuanto tiempo debería administrarse.

3. HIPÓTESIS DE TRABAJO

3.1 Hipótesis

La alimentación de los niños prematuros desde las 40 semanas (edad de término equivalente) hasta los 6 meses de edad corregida (EC) con una fórmula láctea enriquecida en calorías, proteínas, grasas y minerales, pero de composición intermedia respecto a una fórmula de prematuros y una fórmula estándar para niños a término, logrará una mejor dinámica de crecimiento y un mejor desarrollo neurológico a los 24 meses de edad corregida, respecto a los niños alimentados con una fórmula estándar para niños a término.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivos Primarios

1. Cuantificar la dinámica de crecimiento hasta los 24 meses de vida de los recién nacidos prematuros, alimentados desde las 40 semanas de edad corregida (EC) hasta los 6 meses (EC), con tres fórmulas lácteas de diferente contenido calórico, proteico y mineral:
 - **Grupo A (FAI):** fórmula adaptada de inicio (FAI),
 - **Grupo B (FLCP):** fórmula enriquecida y suplementada en ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga “LCPUFAs” (FLCP),
 - **Grupo C (FZP):** fórmula enriquecida y suplementada con mayor concentración en minerales, fundamentalmente zinc (FZP).
2. Cuantificar el impacto de la intervención anterior en el desarrollo neurológico alcanzado a los 24 meses de edad corregida.

4.2 Objetivos Secundarios

3. Estudio del momento del crecimiento recuperador o catch-up de peso, longitud y perímetro cefálico de los niños según el tipo de alimentación administrada.
4. Calcular las diferencias en el volumen de ingesta de leche (ml /kg/ día) y la ingesta calórica, proteica y mineral, de los niños según el tipo de alimentación recomendada.
5. Identificar si existen diferencias en las respuestas somatométricas y neurocognitivas a las diferentes intervenciones en función del sexo.
6. Cuantificar los cambios condicionados por el tipo de alimentación en el perfil nutricional calórico y proteico, el perfil férrico y el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I) y su principal proteína transportadora (IGFBP-3).

5. METODOLOGÍA

5.1 Tipo de estudio

Estudio experimental, prospectivo, aleatorizado, controlado y doble ciego.

5.2 Sujetos de estudio: criterios de inclusión y exclusión

5.2.1 Criterios de inclusión

Se consideraron sujetos elegibles para el estudio todos aquellos recién nacidos adecuados a edad gestacional que ingresaron en el servicio de neonatología del Hospital General de Alicante con menos de 72 h de vida y que al nacimiento tuvieron una edad gestacional inferior o igual a 34 semanas y un peso inferior o igual a 1750 g. Se incluyeron los niños nacidos entre 2001 a 2004. En el momento del alta hospitalaria debían presentar estabilidad metabólica y estar creciendo adecuadamente (más de 100 g semana).

5.2.2 Criterios de exclusión

Fueron excluidos del estudio todos aquellos niños con evidencia de enfermedad sistémica o que requirieron medicación al alta. Se excluyeron aquellos niños con bajo peso para la edad gestacional (PEG), niños con displasia broncopulmonar (DBP) que precisaban tratamiento al alta, niños con antecedente de enterocolitis necrotizante (NEC) tratada quirúrgicamente, cromosomopatías y niños con malformaciones congénitas mayores.

5.3 Tamaño muestral

Para el cálculo del tamaño muestral se aceptó un riesgo alfa del 0,05 y un riesgo beta de 0,20. En un contraste bilateral, se precisaban 29 sujetos en cada grupo para detectar una diferencia mínima en el 10% del peso entre 2 grupos, asumiendo que existen 3 grupos y una desviación estándar de 800g. Las estimaciones se han realizado teniendo en cuenta los datos de estudios similares. Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%.

Sobre la base de estos cálculos **el tamaño muestral estimado fue de 90 sujetos.**

5.4 Diseño

5.4.1 Características generales

El estudio fue **aprobado por el comité ético del Hospital General de Alicante con fecha de 17 de octubre de 2001.**

Durante el periodo de hospitalización se seleccionaron aquellos niños que cumplían los criterios de inclusión. En primer lugar se recomendó y promocionó la lactancia materna. En los días previos al alta hospitalaria se informó a los padres sobre el estudio. En la primera revisión (a las 40 semanas de edad post-concepcional), y tras excluir a los niños que recibían lactancia materna, se solicitó el **consentimiento informado** y fueron incluidos en el estudio. Los niños incluidos fueron todos alimentados con la misma fórmula para pretérminos (fórmula “PREM”) hasta que alcanzaron las 40 semanas de edad post-concepcional (peso 3200 g +/-100 g). En esta visita (a las 40 semanas) se realizó la aleatorización, incluyéndose de forma aleatoria cada niño en uno de los 3 grupos de intervención:

- **Grupo A:**

Alimentación con fórmula adaptada de inicio, Fórmula “A” o grupo “FAI” o grupo “**control**” con una composición de 67 kcal y 1.4 g de proteínas /100 ml.

- **Grupo B:**

Alimentación con fórmula enriquecida post-alta suplementada con ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga (LCPUFAs), tanto omega 3 (ácido docosahexaenoico o DHA) como omega 6 (ácido Araquidónico o ARA), fórmula “B” o grupo “**FLCP**” con una composición de 74 Kcal y 1.77 g proteínas /100 ml.

- **Grupo C:**

Alimentación con fórmula enriquecida post-alta y concentración más elevada en minerales fundamentalmente zinc (0.9 mg/100 ml o 1.5 mg/100 kcal), fórmula “C” o grupo “**FZP**”, con una composición de 75 Kcal y 1.95 g de proteínas /100 ml.

La alimentación complementaria (**beikost**) se introdujo a partir de los 5 meses de edad cronológica a los niños mayores de 32 semanas y se ajustó según grupo de edad gestacional en los más pequeños de manera que se retrasó 1 mes más (inicio a los 6 meses de edad cronológica) en los niños entre 28 y 32 semanas y 2 meses más (inicio a los 7 meses de edad cronológica) en los niños menores de 28 semanas. También se estableció un orden de introducción de alimentos: primero se introdujeron los cereales sin gluten (5 meses edad cronológica), luego la fruta (5.5 meses de edad cronológica) y finalmente la carne con verduras (6 meses de edad cronológica) con los ajustes de edad referidos anteriormente. Este protocolo de alimentación complementaria fue informado a los padres de forma oral y escrita, así como al pediatra responsable del niño mediante una documentación escrita enviada por correo para favorecer su cumplimiento.

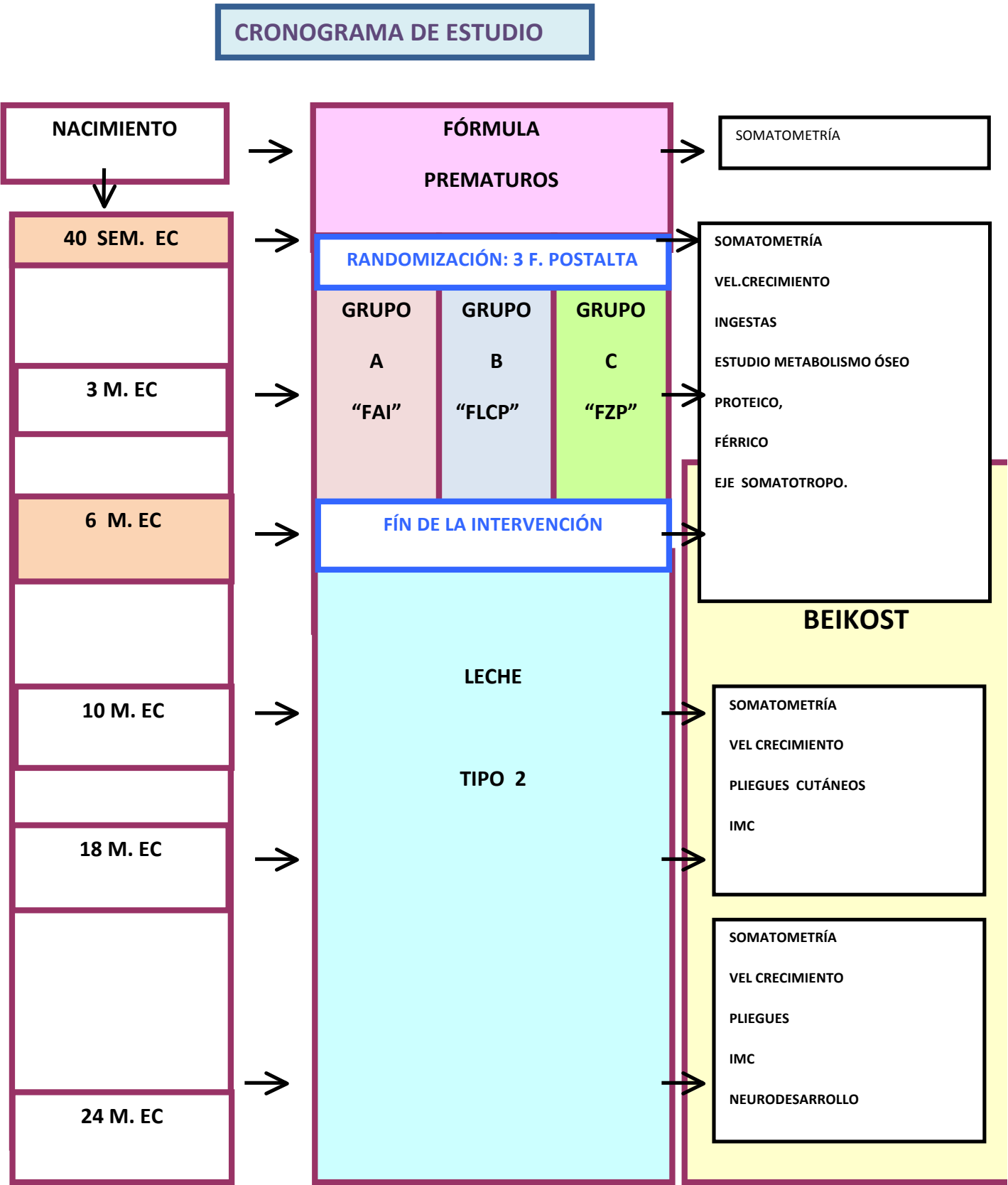
La aleatorización se realizó utilizando una lista de números aleatorios generada por el paquete estadístico SPSS. En el caso de recién nacidos (RN) gemelos o trillizos se les asignó un único número aleatorio.

Se realizó un estudio de la dinámica de crecimiento mediante la cuantificación de las siguientes variables antropométricas: peso, longitud corporal, perímetro cefálico, velocidad de crecimiento e índice de masa corporal (IMC). La medición de dichas variables se realizó al nacimiento, al inicio del estudio (40 semanas de edad post-concepcional), y durante el seguimiento a los 3-6-10-18 y 24 meses. A la edad de 10,18 y 24 meses se midió también el espesor del pliegue tricipital y el perímetro braquial. El estudio de la evolución nutricional a nivel bioquímico incluyó el estudio del perfil proteico (cuantificación de BUN corregido, albúmina, prealbúmina), perfil férrico (cuantificación de ferritina, hemoglobina), así como los niveles de IGF-I e IGFBP-3. La analítica se realizó al inicio (40 semanas de edad post-concepcional), a los 3 meses de edad corregida (momento en el que todavía no se había introducido el Beikost y los resultados se relacionaban de forma más directa con los nutrientes aportados en las fórmulas lácteas) y por último a los 6 meses de edad corregida (momento en el que cesa la intervención dietética). Cada extracción comprendió 2 ml de sangre.

A los 24 meses de edad corregida se realizó una evaluación somatométrica y el estudio neuromadurativo mediante el Índice de Desarrollo Mental (IDM) del Test del Bayley.

5.4.2. Cronograma del estudio

A continuación se muestra el cronograma de estudio.



5.5 Variables

5.5.1 Variables demográficas

➤ **Datos de filiación:**

Fecha de nacimiento, sexo, edad gestacional, antropometría al nacimiento, parto único o múltiple.

➤ **Antecedentes maternos:**

Edad, paridad, hábitos tóxicos, historia obstétrica, enfermedades previas, nivel socioeconómico, aspectos sociales.

➤ **Antecedentes del parto:**

Lugar, tipo de parto, ruptura de membranas, corticoides prenatales, administración de antibióticos prenatales

➤ **Antecedentes perinatales y postnatales:**

Test de Apgar, patología respiratoria, ventilación mecánica, persistencia del ductus arterioso (PDA), tratamiento vasopresor, transfusiones, hemorragia intraventricular grado 1-2, infección postnatal, enterocolitis necrotizante (NEC) no quirúrgica.

➤ **Aspectos nutricionales:**

Edad inicio nutrición parenteral y duración, tipo de alimentación enteral, suplementos proteicos, máxima pérdida de peso, edad en que recupera el peso al nacimiento, corticoides, diuréticos, osteopenia.

➤ **Datos durante el seguimiento:**

Vómitos, hábito intestinal, suplementos vitamínicos, infecciones.

5.5.2 Variables explicativas

➤ Tipo de Fórmula alimentaria

Desde el alta hasta las 40 semanas todos los niños fueron alimentados con una fórmula de prematuros (fórmula “Prem”) con una composición de 80 kcal / 100 ml y 2.4 g de proteínas/100 ml. A partir de las 40 semanas de edad corregida se randomizaron en 3 grupos:

- **Grupo 1:**

Alimentación con fórmula adaptada de inicio, llamada fórmula “A”, grupo “FAI” o grupo “control” con un contenido de 67 kcal y 1.4 g de proteínas /100 ml.

- **Grupo 2:**

Alimentación con fórmula enriquecida post-alta suplementada con ácidos grasos poli-insaturados de cadena larga (LCPUFAs), omega 3 (ácido docosa-hexaenoico o DHA) y omega 6 (ácido Araquidónico o ARA), llamada fórmula “B” o grupo “FLCP” con un contenido de 74 Kcal y 1.77 g proteínas /100 ml.

- **Grupo 3:**

Alimentación con fórmula enriquecida post-alta y concentración más elevada en minerales fundamentalmente de zinc (0.9 mg/100 ml o 1.5 mg/100 kcal), llamada fórmula “C” o grupo “FZP” con un contenido de 75 Kcal y 1.95 g de proteínas /100 ml.

Ver tabla adjunta (Tabla VII: “Composición de las fórmulas lácteas incluidas en el estudio”)

TABLA VII: COMPOSICION DE LAS FÓRMULAS LÁCTEAS INCLUIDAS EN EL ESTUDIO.

NUTRIENTES	FÓRMULA “PREMATUROS”	FÓRMULA A “ FAI”	FÓRMULA B “FLCP”	FÓRMULA C “FZP”
PROTEÍNAS (G)	2.4	1.4	1.77	1.95
LÍPIDOS (G)	4.37	3.7	4.14	4.1
CARBOHIDRA. (G)	7.8	7.5	6.26	7.8
Ac. Linoléico(mg)	552	400	540	565
Ac. Linolénico (mg)	56	73.7	65.8	65.3
Linoléico/linolénico	10	5.5	8.1	8.2
DHA (g/100 g grasa)	0.4	--	0.28	--
Ac. araquidónico	0.6	--	0.56	--
Vitamina E (UI)	5.23	2.38	1.26	3.6
Calcio (mg)	99.2	54.3	54.8	78.8
Fósforo (mg)	50	26.8	28.1	45
Ca/P	1.99	2.025	1.99	1.7
Magnesio (mg)	9.9	4.9	8	6.7
Zinc (mg)	0.69	0.47	0.52	0.9
Yodo (mg)	24.9	10	4.2	4.5
Hierro (mg)	0.9	0.47	0.96	1.35
Kcal/100 ml	80	67	74	75
Osmolaridad	260	285	269	260
Carga Renal (mOsm/l)	197	118	110	179

➤ **Cantidad de ingesta de leche:**

Se recomendó la alimentación láctea a demanda. Los padres anotaron en un registro escrito, especialmente confeccionado para el estudio, la ingesta por toma y día a lo largo del mes. Se calculó posteriormente la ingesta media mensual en ml /kg/día. Se dispuso de una hoja de control de ingestas para cada mes que se iba entregando a los padres en las visitas de seguimiento.

5.5.3 Variables de resultado:

➤ **Variables Antropométricas:**

Se utilizaron las siguientes curvas de crecimiento de referencia: como curvas intrauterinas las “*curvas de Alonso et al*” publicadas en 1998,⁸⁹ como curvas de seguimiento neonatal las “*curvas de Enrenkranz*” publicadas en 1999,^{90,94,209} y como curvas post-neonatales las correspondientes al “*grupo Español del Crecimiento 2008/2010*”^{94,95,96} publicadas en el año 2008/2010 para el peso, longitud e IMC, y las “*curvas de la fundación Andrea Prader*” (2002)⁹² para el perímetro cefálico, y las “*curvas de la Fundación Orbegozo*”^{91,94} (1988 y 2002) para la velocidad de crecimiento ponderal y longitudinal, además del pliegue tricipital y perímetro braquial.

Las variables estudiadas fueron:

1. **Peso:** se pesó al niño completamente desnudo. Báscula digital marca Seca.
2. **Perímetro cefálico:** circunferencia máxima de cabeza pasando por glabella y opistocráneo, medido con cinta métrica de modelo inextensible.
3. **Longitud:** distancia desde vértex al plano plantar; se midió entre dos personas, en decúbito supino y con tallímetro de metal rígido. Tallímetro utilizado modelo “Holtain”.
4. **Catch-up o Crecimiento recuperador para cada parámetro (peso, longitud, perímetro cefálico):** edad en días posteriores a 40 semanas post-concepcionales (edad corregida en días) cuando los niños

alcanzaron el percentil 10 de peso, longitud y perímetro cefálico de las curvas de referencia de su edad cronológica.

5. **Pliegues Cutáneos:** se medieron mediante un plizómetro, modelo Holtain. El **Pliegue Tricipital** se midió en el punto medio entre acromion y olécranon, en la parte posterior del brazo. El pliegue cutáneo se sujetó firmemente 1 cm por encima o por debajo de los puntos mencionados, evitando incluir tejido muscular. Se realizaron 3 mediciones y se anotó la media de las 2 mediciones más próximas entre sí.
6. **Perímetro del Brazo:** brazo izquierdo, mediante cinta métrica de modelo inextensible, rodeando con la cinta en el punto medio entre el acromion y el olécranon.
7. **Índice de Masa Corporal:** $\text{Peso actual (Kg)} / \text{Talla actual}^2 (\text{m}^2)$

➤ **Variables Bioquímicas:**

Las variables estudiadas fueron:

1. **Estudio del perfil proteico:** proteínas totales, albúmina, prealbúmina, creatinina, urea-BUN.
2. **Estudio del perfil férrico:** transferrina, ferritina, hemoglobina
3. **Estudio de los niveles de IGF-I** (Insulin Growth Factor 1) **e IGFBP-3** (proteína transportadora de IGF-I).

➤ **Variables Neurocognitivas:**

Se realizó un estudio de cociente de neurodesarrollo a los 24 meses de edad corregida, mediante **Índice de desarrollo mental** (IDM) del **Test de Bayley**.

5.6 Análisis de los datos

El estudio estadístico se realizó en las siguientes etapas:

➤ Primera etapa :

Se realizó una descripción del número de niños incluidos en el estudio y su distribución por grupo de tratamiento y sexo. A su vez se realizó una descripción de las pérdidas durante el seguimiento.

➤ Segunda etapa:

Se realizó un estudio de homogeneidad entre los tres grupos de tratamiento, respecto a las características de los niños en el momento del nacimiento y de la aleatorización como los antecedentes familiares (hábito tabáquico, administración corticoides prenatales, y otros), antecedentes personales (enfermedad de membrana hialina, necesidad ventilación mecánica, y otros), y evolución antropométrica hasta el momento de la randomización (peso, talla, perímetro cefálico).

Para describir las variables cualitativas se calculó la frecuencia absoluta y relativa en porcentajes de cada uno de los valores de las variables. Para el estudio de las variables cuantitativas se utilizó la Mediana y los Percentiles 25 y 75, una vez comprobada la distribución no paramétrica de algunas de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Para la comparación entre grupos de las variables cualitativas se utilizó la prueba de la Ji cuadrado, y para la comparación de las variables cuantitativas se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis.

➤ Tercera etapa:

Se procedió al análisis de los resultados del estudio. Para ello se realizó la comparación de cada uno de los parámetros seleccionados entre los tres grupos de intervención para cada uno de los momentos en el tiempo elegido para los controles (3, 6, 10, 18 y 24 meses de edad corregida). Los parámetros analizados fueron: peso (valor absoluto y velocidad de crecimiento), longitud (valor absoluto y velocidad de crecimiento), perímetro cefálico (valor absoluto y velocidad de crecimiento), índice de masa corporal, pliegue tricipital, perímetro braquial, “catch up” (peso, longitud y perímetro cefálico), ingesta nutrientes,

valores biológicos (albúmina, prealbúmina, BUN-c, y otros) y coeficiente de desarrollo mental (IDM-test de Bayley). A su vez, para cada uno de los parámetros de somatometría analizados se describió su relación respecto a las curvas de crecimiento de la población normal, utilizando las gráficas de crecimiento del “*Grupo Español de crecimiento*”⁹⁶ para el peso, longitud e IMC, las curvas de la “*fundación Andrea Prader*”⁹² para el perímetro cefálico, y las Curvas de la “*fundación Orbegozo*”^{91,94} para la velocidad de crecimiento ponderal y longitudinal así como el pliegue tricipital y el perímetro braquial. En el cálculo de los percentiles y z-score se utilizó el acceso de internet <http://www.webpediatria.com/endocrinoped>, generado por EndocrinoPED (web PEDdiática), Hospital Infantil La Paz (Madrid). Para la comparación entre grupos de las variables cualitativas se utilizó la prueba de la Ji cuadrado, y para la comparación de las variables cuantitativas se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis.

En todos los contrastes de hipótesis se utilizó un nivel de significación estadística de $p < 0.05$. El programa utilizado para el análisis estadístico de los datos fue el IBM-SPSS v.19.0.

6. RESULTADOS

6.1 Descripción de la población de estudio

Se **randomizaron** en la semana 40 de edad corregida **116 niños**: 35 de ellos (20 varones) fueron incluidos en el grupo A, asignándoles la leche FAI, 38 niños (17 varones) fueron incluidos en grupo B, asignándoles la fórmula enriquecida FLCP y 43 niños (20 varones) se incluyeron en el grupo C, asignándoles la fórmula enriquecida FZP.

Durante el seguimiento se produjeron pérdidas en los 3 grupos de forma que **a los 6 meses** de edad corregida la población de estudio comprendió **106 niños**: 32 niños en el grupo A (17 varones), 36 niños en grupo B (17 varones) y 38 niños en el grupo C (18 varones). Finalizaron el estudio **a los 24 meses** de edad corregida **89** de ellos: 29 niños en el grupo A (14 varones), 28 niños en el grupo B (14 varones) y 32 niños en el grupo C (15 varones). Se realizó un estudio de homogeneidad para la población en el momento de la randomización que no mostró diferencias estadísticamente significativas. Se comprobó dicha homogeneidad en la población a los 6 y 24 meses manteniéndose la misma a pesar de las pérdidas obtenidas.

Las pérdidas se debieron a:

- Reducción de la adherencia a la intervención por parte de los padres a medida que los niños iban creciendo;
- Cambio de alimentación prescrito por el pediatra de atención primaria;
- Cambios de residencia de la familia.

Analizando las características básicas de los niños perdidos éstos no difieren de los niños que continuaron en el estudio.

Se valoró el Coeficiente de Desarrollo (CD) a los 24 meses de edad corregida en **82** de ellos (35 varones) correspondiendo 27 al grupo A, 27 al grupo B y 28 al grupo C.

6.2 Antecedentes familiares y personales de la población de estudio

➤ Hábito Tabáquico:

Sobre el total de los 116 niños reclutados, se constató hábito tabáquico en 43 madres (37.7%).

➤ Administración de corticoides prenatales:

Sobre un total de 116 niños reclutados, recibieron corticoides prenatales 95 casos (81.9%).

➤ Multiparidad:

De los 116 niños incluidos al inicio, 50 procedían de partos múltiples y 66 de partos únicos. Respecto a los partos múltiples 40 correspondieron a partos gemelares (34.5 % de la población total) y 10 niños a partos de trillizos (8.6% de la población). La distribución de los niños en los grupos terapéuticos en función de la multiparidad se muestra en la figura 1 (fig.1).

En cuanto a la distribución por grupos:

- **grupo A (FAI)** incluyó 15 partos únicos (42.9%), 14 partos de gemelos (40%) y 6 partos de trillizos (17.1%);
- **grupo B (FLCP)** incluyó 22 partos únicos (57.9%), 16 partos de gemelos (42.1%) y ningún parto de trillizo (0%);
- **grupo C (FZP)** incluyó 29 partos únicos (67.4%), 10 partos de gemelos (23.3%) y 4 partos de trillizos (9.3%) (fig.1).

➤ Antecedente de Enfermedad de Membrana Hialina:

En cuanto a la morbilidad neonatal se encontraron 68 casos de Enfermedad de Membrana Hialina (EMH) lo que representa un 58.6% de la población total, de las cuales 51 fueron grado I-II (73.9%). De ellos 23 casos correspondieron al grupo A (FAI), 19 casos al grupo B (FLCP) y 26 casos al grupo C (FZP) sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ **Necesidad de ventilación mecánica:**

Precisaron ventilación mecánica 56 casos (48.3% de la población). De ellos pertenecían al grupo A (FAI) 19 casos, al grupo B (FLCP) 16 casos y al grupo C (FZP) 21 casos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ **Desarrollo de Displasia Broncopulmonar sin precisar medicación al alta:**

Presentaron displasia broncopulmonar (DBP) 12 casos (10.3%), correspondiendo al grupo A (FAI) 5 casos, grupo B (FLCP) 2 casos y grupo C (FZP) 5 casos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ **Persistencia de Conducto Arterioso:**

Se constató persistencia del ductus arterioso (PDA) en 24 casos (20.7%), correspondiendo al grupo A (FAI) 9 casos, grupo B (FLCP) 8 casos y grupo C (FZP) 7 casos sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ **Antecedente de Hemorragia Intra-periventricular:**

La hemorragia intra-periventricular (HIPV) grado I-II la presentaron 6 niños (5%), correspondiendo al grupo A (FAI) 1 caso, grupo B (FLCP) 3 casos y grupo C (FZP) 2 casos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ **Antecedente de Sepsis:**

Padecieron sepsis tardía 27 niños (23.3%), correspondiendo al grupo A (FAI) 10 casos, grupo B (FLCP) 5 casos y grupo C (FZP) 12 casos, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ **Antecedente de Enterocolitis Necrotizante (NEC):**

Presentaron enterocolitis necrotizante (NEC) de grado no quirúrgico (grado I-II) 4 niños (3.4%), correspondiendo al grupo A (FAI) 1 caso, grupo B (FLCP) 2 casos y grupo C (FZP) 1 caso, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ **Presencia de malformaciones menores:**

Solo se refieren 3 casos de malformaciones menores, correspondiendo a 2 niños con hipospadias y un niño con una comunicación interventricular (CIV) sin repercusión hemodinámica.

➤ **Alimentación periodo intrahospitalario:**

Todos los niños del estudio se alimentaron durante el periodo intrahospitalario según un protocolo de alimentación agresiva, recibiendo nutrición parenteral desde el 2º día de vida con una mediana de duración de 11 días (p25-75: 7-16.7 días), iniciándose la nutrición enteral en el 1º día de vida (p25-75: 1-2 días). La máxima pérdida de peso la presentaron al 3º día (p25-75: 1-9 días) alcanzando una pérdida del 9% de su peso al nacimiento (p25-75: 6.74-12%) y recuperando dicho peso al nacimiento al 9º día (p25-75: 7-11º día).

➤ **Talla diana de la población de estudio:**

La mediana de talla diana de la población fue de 168.0 cm (p25-75: 161-174 cm). En el análisis por grupos: **grupo A** (FAI) mediana de 169 cm (p25-75: 163.7-175 cm), **grupo B** (FLCP) mediana 164.7 cm (p25-75: 159-174.5 cm), **grupo C** (FZP) mediana 167 cm (p25-75: 161.7-171.7 cm), no siendo las diferencias entre los grupos estadísticamente significativas (fig. 2).

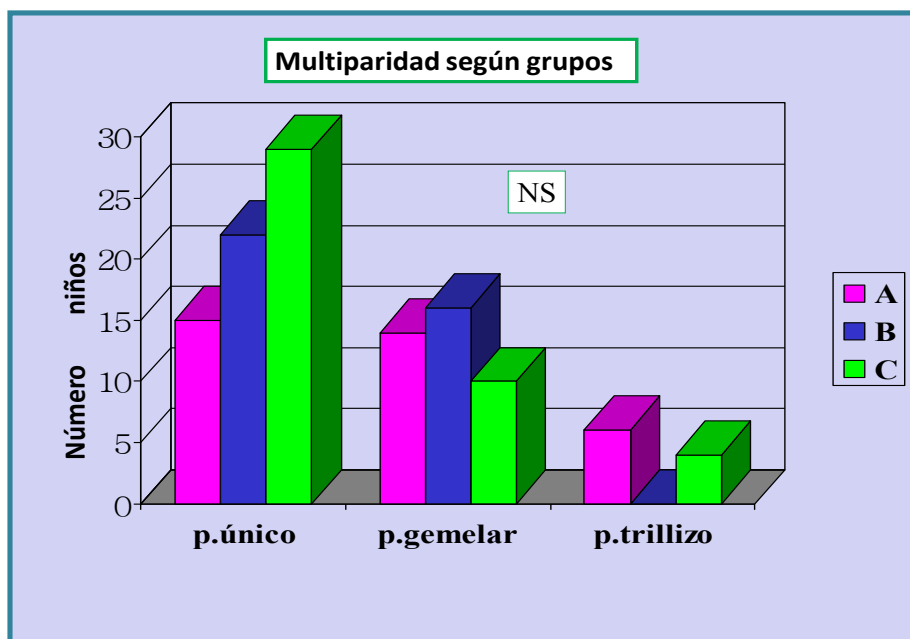


Fig.1: Distribución de los niños en los grupos terapéuticos en función de la multiparidad. Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus. NS: no significativo.

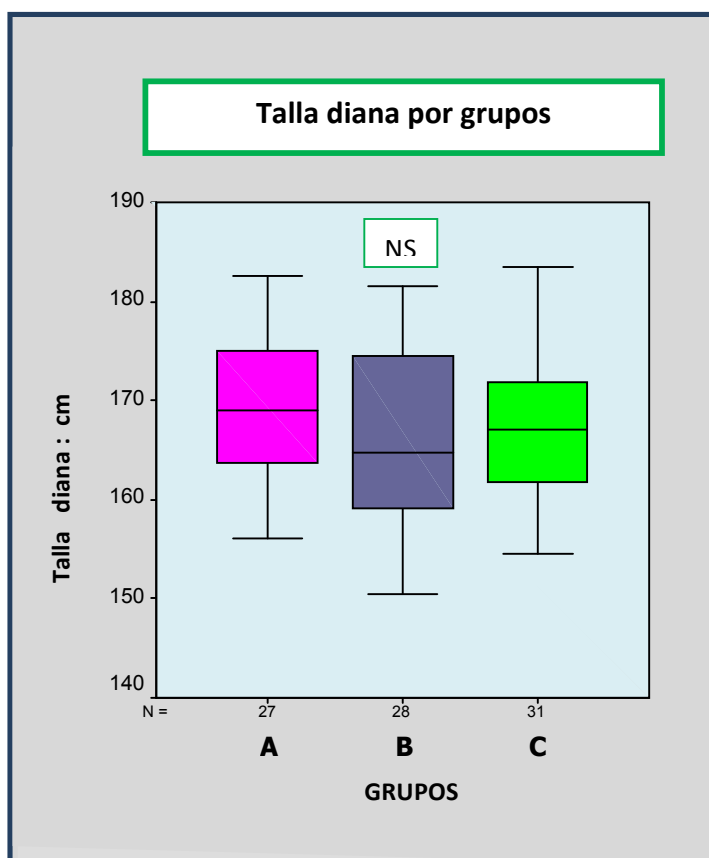


Fig.2: Talla diana por grupos: grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus expresada como mediana.

6.3 Evolución antropométrica (peso, longitud, perímetro cefálico, IMC) de la población desde el nacimiento hasta la aleatorización.

6.3.1 Resultados obtenidos en la población de estudio en valores absolutos en el momento del nacimiento, alta y aleatorización:

En las tablas siguientes se muestran los resultados de la antropometría inicial de la población de estudio con datos al nacimiento, momento del alta y de la aleatorización, tanto para la población total (tabla VIII) como por grupos de estudio (tablas IX, X y XI).

TABLA VIII: ANTROPOMETRÍA POBLACIÓN GENERAL			
n=116	Nacimiento	Alta	Aleatorización
Edad Corr	30 s+3 d	36 s+2 d	6 d PT
(p25/75)	(28s+6d /31s+5d)	(35s+3d / 37s+4d)	(1/9d)
Peso g	1352	2162	3315
(p25/75)	(1131/1530)	(2080/2320)	(3020/3600)
Talla cm	39.5	44,5	49,5
(p25/75)	(37/41)	(43.5/46.5)	(48/51)
PC cm	27.5	32,5	36
(p25/75)	(26/29)	(32/33)	(35.5/37)
IMC Kg/ cm ²	8.6	10.9	13.4
(p25/75)	(8.2/9.1)	(10.4/11.4)	(13.1/13.8)

Antropometría de la población general: nacimiento, alta y aleatorización; s: semanas; d: días; PT: postérmino; p25-75: percentiles 25 y 75 Edad corr: edad corregida; PC: perímetro cefálico; IMC: índice de masa corporal.

TABLA IX: ANTROPOMETRÍA GRUPO A (FAI)			
n=35	Nacimiento	Alta	Aleatorización
Edad Corr (p25/75)	29 s+5d (28s+5d /30s+6d)	36 s+1d (35s+2d / 37s+5d)	3 d (1/ 9d)
Peso g (p25/75)	1320 (1145/1465)	2210 (2120/2350)	3250 (3047/3665)
Talla cm (p25/75)	39 (36.5/40.75)	44,5 (43.5/45)	49,5 (48.5/50.6)
PC cm (p25/75)	27.5 (26.5/28.2)	32 (32/33)	36 (35.7/37)
IMC Kg/ cm ² (p25/75)	8.67 (8.59/8.82)	11.16 (11.2/11.60)	13.3 (12.9/13.9)

Grupo A (FAI): fórmula estándar. S: semanas; d: día; PT: postérmino Edad corr: edad corregida; PC: perímetro cefálico; IMC: índice de masa corporal

TABLA X: ANTROPOMETRÍA GRUPO B (FLCP)			
n=38	Nacimiento	Alta	Aleatorización
Edad Corr (p25/75)	30 s +3d (29s / 32s)	36 s+1d (35s+4d /37s+4d)	7 d PT (1.5 / 9d)
Peso g (p25/75)	1430 (1175/1590)	2170 (2100/2300)	3325 (3010/3600)
Talla cm (p25/75)	40 (37.5/41)	44,5 (43.5/46)	49,5 (48/51)
PC cm (p25/75)	28 (27/29)	32,5 (32/33)	36 (35.5/37)
IMC Kg/ cm ² (p25/75)	8.93 (8.35/9.88)	10.95 (11.09/11.86)	13.5 (12.7/13.9)

Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS S: semanas; d: días; PT: postérmino; Edad corr: edad corregida; PC: perímetro cefálico; IMC: índice de masa corporal

TABLA XI: ANTROPOMETRÍA GRUPO C (FZP)			
n=43	Nacimiento	Alta	Aleatorización
Edad Corr (p25/75)	30 s +6d (28s+6d /32s)	36s+4 d (35s+5d /37s+5d)	7 d (2 /8d)
Peso g (p25/75)	1305 (1127/1560)	2150 (2075/2275)	3327 (2980/3590)
Talla cm (p25/75)	40 (38/41.25)	44.5 (43.3/45.5)	49.5 (48/51)
PC cm (p25/75)	28 (26/29)	32.5 (31.5/33.1)	36.1 (35/37)
IMC Kg/ cm ² (p25/75)	8.2 (7.8/9.2)	10.8 (10.1/11.1)	13.5 (12.8/13.8)

Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus. S: semanas; d: días; PT: postérmino; Edad corr: edad corregida; PC: perímetro cefálico; IMC: índice de masa corporal

6.3.2 Resultados obtenidos en la población de estudio en el momento de la aleatorización en relación a las curvas de referencia poblacional:

Los resultados obtenidos en el momento de la randomización trasladados a las curvas de crecimiento poblacional se muestran en la figura siguiente (fig.3). Para el peso y longitud utilizamos “*las curvas del Grupo Español del crecimiento 2008/2010*”^{94,95,96}. Para el estudio del perímetro cefálico utilizamos las “*curvas de la fundación Andrea Prader (Zaragoza)*”⁹² por no disponer de ellas en “*las curvas del Grupo Español*”^{94,95,96}. Para el estudio del IMC utilizamos las “*curvas de la fundación Andrea Prader (Zaragoza)*”⁹² dada la ausencia de datos en esta franja de edad en las curvas del “*Grupo español del crecimiento 2008/2010*”⁹⁶. No se observan diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo por tanto la población de estudio homogénea.

➤ Peso:

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo C** (FZP) mediana de percentil 50.5 (p25/75: 20/77), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 49 (p25/75: 19/75), **grupo A** (FAI) mediana de percentil 47 (p25/75:26/79) sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Los resultados se muestran en la figura 3.

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0,250 (p25/75: -0,8/-0,75), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,150 (p25/75: -0,9050/0,6750), **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,080 (p25/75:-0,65/0,83) sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ Longitud:

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 42 (p25/75: 9/64), **grupo A** (FAI) mediana de percentil 40 (p25/75: 19/66), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 39 (p25/75: 14/66) sin diferencias estadísticamente significativas (fig.3).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,21 (p25/75: -1,31/0,44), **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,22 (p25/75: -

1,12/0,440), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,23 (p25/75: -1,090/0,445) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ **Perímetro cefálico:**

El estudio por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 85 (p25/75: 74/90), igualado al **grupo C** (FZP) mediana de percentil 85 (p25/75: 50/95), seguidos del **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 81 (p25/75: 62/90) sin diferencias estadísticamente significativas (fig.3).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score 1,050 (p25/75:0,587/1,340), igualado **grupo C** (FZP) mediana de z-score 1,050 (p25/75: -0,100/1,700), seguidos por el **grupo B** (FLCP) mediana de z-score 0,910 (p25/75: 0,330-1,340) sin diferencias estadísticamente significativas.

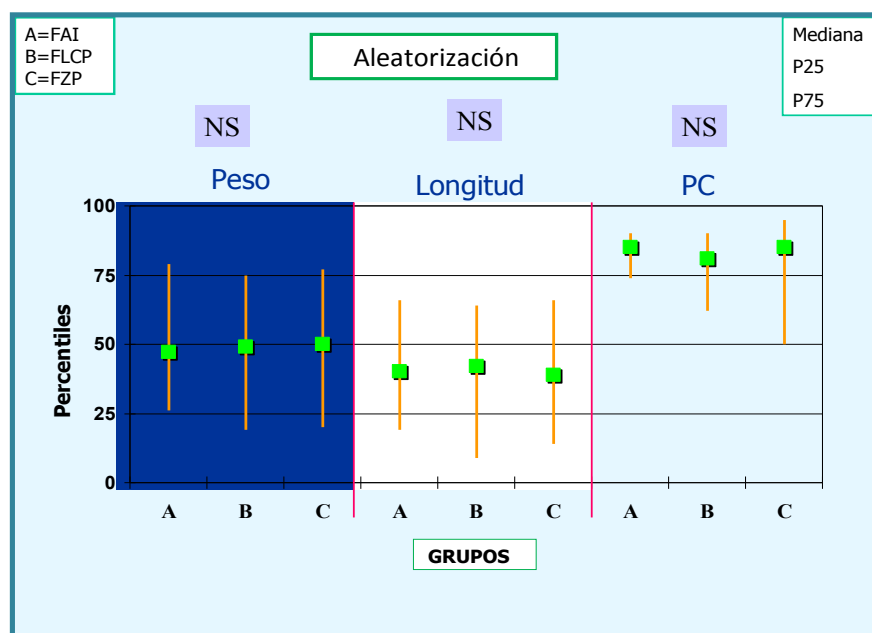


Fig. 3: Percentiles de Peso, Talla y Perímetro cefálico en la aleatorización por grupos, referidos a las curvas del Grupo Español 2008/2010 ^{94,95,96} para peso y talla y curvas de la fundación Orbegozo ^{91,94} para el PC .Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus. NS: resultados no estadísticamente significativos.

➤ Índice masa corporal

Los valores absolutos del IMC ya descritos en las tablas IX, X y XI fueron muy similares entre los tres grupos, con valores por orden decreciente de **grupo B** (FLCP) con mediana 13.5 (p25/75: 13/14), similar a **grupo C** (FZP) con mediana 13.5 (p25/75: 13/14), seguido de cerca por el **grupo A** (FAI) con mediana de 13.3 (p25/75: 13/14) (fig. 4). Los valores de los tres grupos se sitúan en las curvas de la fundación Andrea Prader⁹² entre el percentil 75-90 con mediana de percentil 85, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

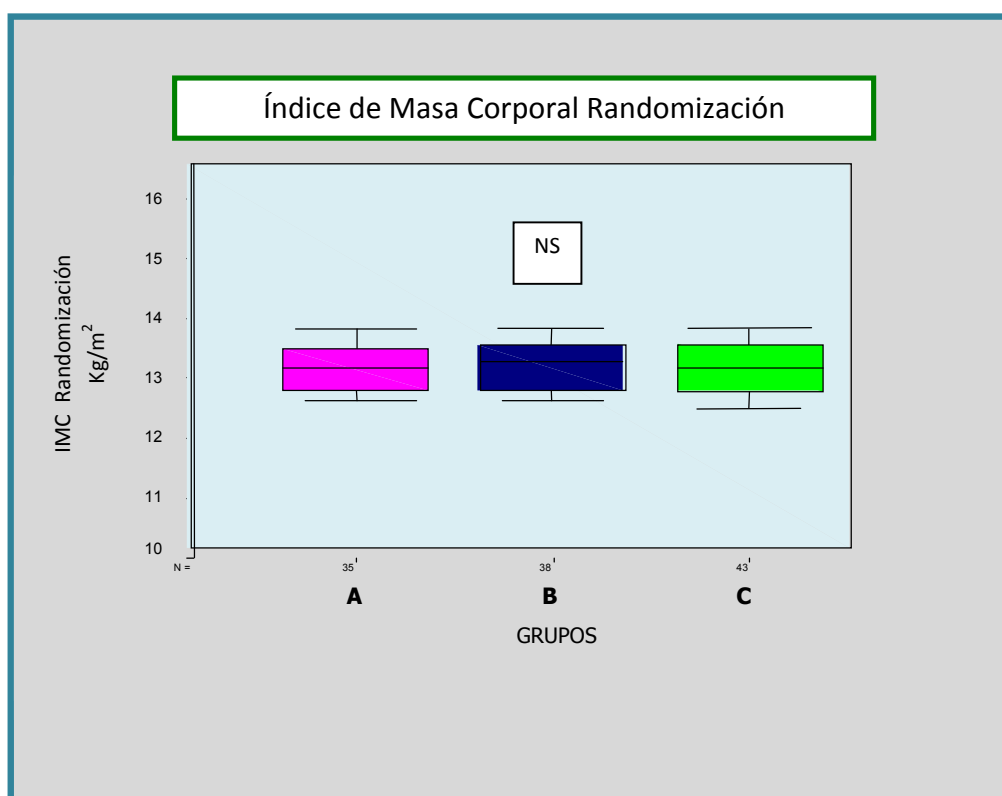


Fig.4: Representación gráfica del índice de masa corporal (IMC) en el momento de la Randomización en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana.

6.3.3 Estudio de la velocidad de crecimiento desde el alta hasta la aleatorización:

➤ Velocidad de crecimiento ponderal:

El estudio de la velocidad de crecimiento ponderal desde el alta hasta la randomización mostró una mediana de velocidad de crecimiento ponderal **poblacional** de 13.880 Kg/año (p25/75: 12.711/14.918). El estudio por grupos por orden decreciente fue: **grupo C** (FZP) mediana 14.240 Kg/año (p25/75: 11.729/15.225), **grupo A** (FAI) mediana 13.800 Kg/año (p25/75: 11.646/15.34), **grupo B** mediana 13.600 Kg/año (p25/75: 10.758/14.189) sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ Velocidad de crecimiento longitudinal:

El estudio de la velocidad de crecimiento longitudinal desde el alta hasta la randomización mostró una mediana de velocidad de crecimiento longitudinal **poblacional** de 60.2 cm/año (p25/75: 45.6/73.5 cm/año). El estudio por grupos por orden decreciente fue: **grupo A** (FAI) mediana 61 cm/año (p25/75: 45.6/73), **grupo C** (FZP) mediana 60.6 cm/año (p25/75: 45.6/79.1), **grupo B** mediana 59.1 cm/año (p25/75: 45.6/68.4) sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ Velocidad de crecimiento de perímetro cefálico:

El estudio de la velocidad de crecimiento del perímetro cefálico desde el alta hasta la randomización mostró una mediana de velocidad de crecimiento de PC **poblacional** de 45.5 cm/año (p25/75: 41/50). El estudio por grupos por orden decreciente fue: **grupo C** (FZP) mediana 47.3 cm/año (p25/75: 41/53), **grupo A** (FAI) mediana 45.6 cm/año (p25/75: 41/50), **grupo B** mediana 43.6 cm/año (p25/75:36/47) sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

6.4 Evolución del peso desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida expresada en valores absolutos:

El estudio de la evolución del peso expresado en valores absolutos mostró los siguientes resultados:

➤ Periodo desde la aleatorización hasta los 3 meses de edad corregida:

La mediana poblacional de peso a los 3 meses fue de 5934 g (p25/75: 5364/6587 g). La evolución del peso de los 3 grupos de intervención dibujó 3 curvas superpuestas entre sí, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.5).

➤ Periodo desde los 3 hasta los 6 meses de edad corregida:

La mediana poblacional de peso a los 6 meses fue de 7409 g (p25/75: 6780/8140 g). Se observó una tendencia a la diferencia entre los grupos, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos. En orden descendente se observó: **grupo A** (FAI) mediana 7750 g (p25/75: 6855/8485 g), **grupo B** (FLCP) mediana 7.327 g (p25/75: 6.680/7.915 g) y **grupo C** (FZP) mediana de 7150 g (p25/75: 6805/8020 g) (fig.5).

➤ Periodo desde los 6 hasta los 10 meses de edad corregida:

La mediana poblacional de peso a los 10 meses fue de 8796 g (p25/75: 8093/9588 g). Se observó una tendencia a la aparición de diferencias entre los grupos, pero no estadísticamente significativas, cuyo orden se mantuvo igual que en el periodo anterior, siendo este de mayor a menor: **grupo A** (FAI) mediana 9090 g (p25/75: 8260/9885 g), **grupo B** (FLCP) mediana 8720 g (p25/75: 8020/9250 g) y **grupo C** (FZP) mediana 8580g (p25/75: 8000/9630 g) (fig.6).

➤ **Periodo desde los 10 hasta los 18 meses de edad corregida:**

La mediana poblacional de peso a los 18 meses fue de 10613 g (p25/75: 9720/11400 g). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas siendo el orden de mayor a menor: **grupo A** (FAI) mediana 10725 g (p25/75: 9620/11500 g), seguido muy de cerca por el **grupo C** (FZP) mediana 10675 g (p25/75: 10200/11740 g) y a mayor distancia el **grupo B** (FLCP) mediana 10440 g (p25/75: 9340/10960 g) (fig. 6).

➤ **Periodo de 18-24 meses de edad corregida:**

La mediana poblacional de peso a los 24 meses fue de 11592 g (p25/75: 10316/12254 g). Las diferencias observadas no fueron estadísticamente significativas pero estuvieron muy cercanas a la significación con una p 0,068, siendo el orden de mayor a menor: **grupo A** (FAI) mediana 12000 g (p25/75: 11000/13000 g), **grupo C** (FZP) mediana 11700 g (p25/75: 10450/12670 g) y **grupo B** (FLCP) mediana 11075 g (p25/75: 10400/11950 g) (fig.9).

En las figuras siguientes (fig. 5 y 6) se resume la evolución del peso desde la randomización hasta los 24 meses de vida para los tres grupos de intervención. Aunque no se obtuvieron diferencias significativas se observó una tendencia a un mayor peso a los 6 meses en **grupo A** (FAI), seguido del **grupo B** (FLCP) y del **grupo C** (FZP). A los 24 meses el orden fue: **grupo A** (FAI), seguido de **grupo C** (FZP) y **grupo B** (FLCP).

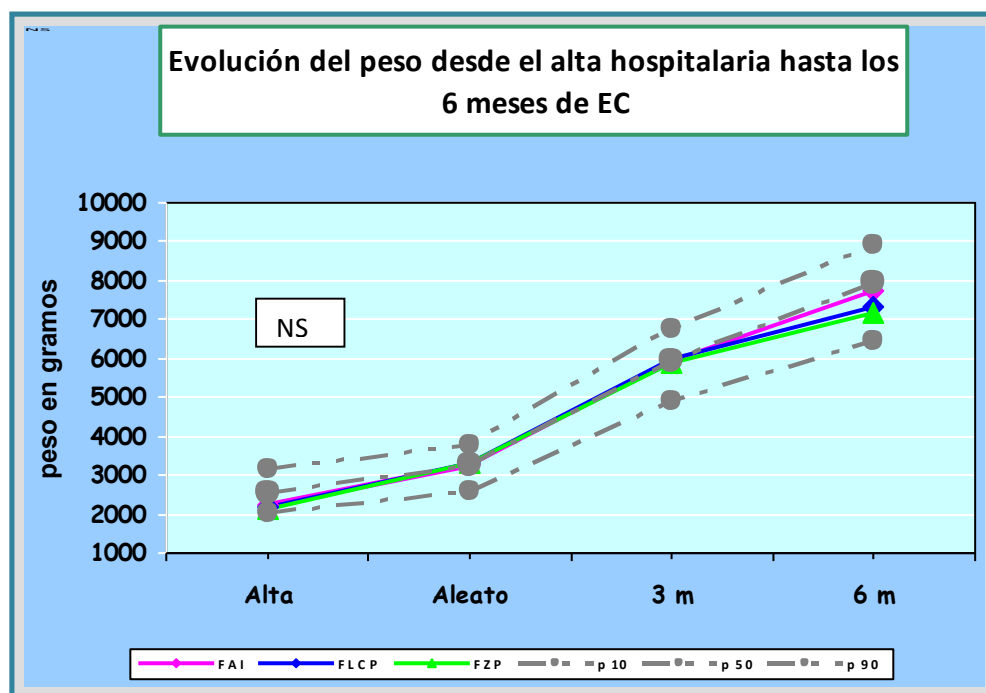


Figura 5: Representación gráfica de la evolución de peso en los 3 grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) desde el alta a los 6 meses, referenciadas a las “curvas de crecimiento del Grupo Español del crecimiento 2008/2010”^{94,95,96}. NS: no se observan diferencias estadísticamente significativas.

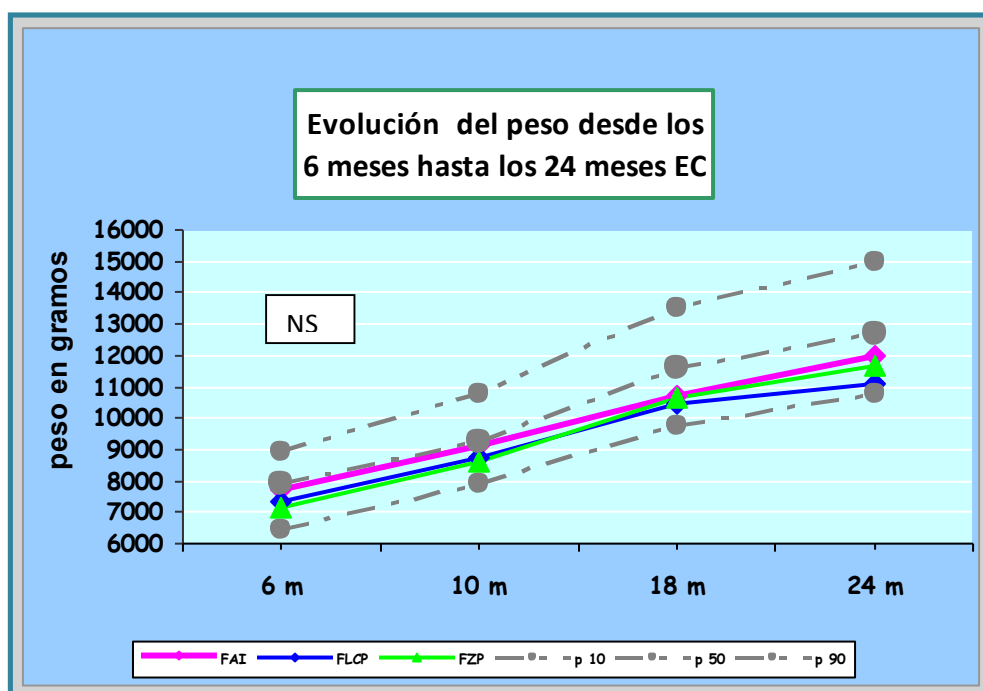


Figura 6: Representación gráfica de la evolución de peso en los 3 grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) desde 6 a los 24 meses de edad corregida, referenciadas a las “curvas de crecimiento del Grupo Español del Crecimiento 2008/2010”^{94,95,96}. NS: no se observan diferencias estadísticamente significativas.

6.5 Evolución del peso desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional normal.

El estudio de la evolución del peso trasladado a las “*curvas de crecimiento poblacional del Grupo Español del crecimiento 2008/2010*”^{94,95,96} expresado en percentiles mostró los siguientes resultados que se reflejan en la figura 7.

➤ Periodo desde la aleatorización hasta los 3 meses de edad corregida:

El estudio de los percentiles por grupos fue: **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 53 (p25/75: 29/76,5), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 49 (p25/75: 24/63), **grupo A** (FAI) mediana de percentil 47 (p25/75: 24/70), siendo por tanto los resultados muy similares entre ellos, no observando diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo B** (FLCP) mediana de z-score 0,090 (p25/75: -0,625/0,765), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,0700 (p2/75: -0,7125/0,3400), **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,1000 (p25/75: -0,7200/0,5400) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ Periodo desde los 3 a los 6 meses de edad corregida:

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 43,5 (p25/75: 20/68), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 35 (p2/75: 13/56), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 33 (p25/75: 18/48), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,040 (p25/75: -0,782/0,665), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,405 (p25/75: -1,135 /0,170), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,440 (p25/75: -0,93/ -0,060) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ **Periodo desde los 6 hasta los 10 meses de edad corregida:**

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 42 (p25/75: 15/73), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 29 (p25/75: 12/48), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 27 (p25/75: 9/43), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,220 (p25/75: -1,070/0,640), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,585 (p25/75: -1,212 /-0,065), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,640 (p25/75: -1,350/ -0,180) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ **Periodo desde los 10 hasta los 18 meses de edad corregida:**

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 28 (p25/75: 13/63), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 25 (p25/75: 8/42), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 15 (p25/75: 6/38), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,615 (p25/75: -1,170/0,352), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,740 (p25/75: -1,380/-0,210), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -1,080 (p25/75: -1,595/-0,320) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ **Periodo desde los 18 hasta los 24 meses de edad corregida:**

Se observó una diferencia **estadísticamente significativa** ($p= 0,029$) entre los grupos, con resultados de percentiles a los 24 meses : **grupo A** (FAI) mediana de percentil 31 (p25/75: 14/62), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 26 (p25/75: 5/50), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 11 (p25/75: 4-28).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,505 (p25/75: -1,230/0,312), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,650 (p25/75: -1,710 /-0,020), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -1,250 (p25/75: -1,8450/-0,6150) con diferencias **estadísticamente significativa** entre los grupos ($p=0,032$).

En la figura siguiente (fig.7) se muestra la evolución de los percentiles de los 3 grupos de intervención desde el alta hasta la randomización en relación a *las curvas del Grupo Español del Crecimiento 2008/2010*^{94,95,96}.

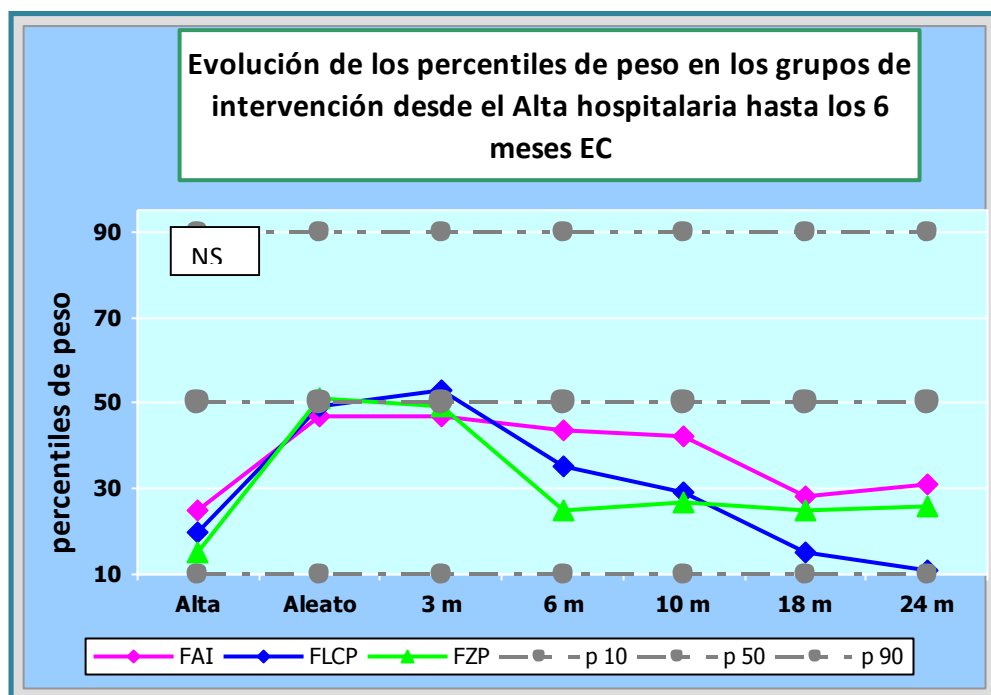


Figura 7: Representación gráfica de la evolución de los percentiles de peso en los 3 grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) desde el alta a los 24 meses, referenciadas a las “curvas de crecimiento del Grupo Español del Crecimiento 2008/2010”^{94,95,96}. NS: no se observan diferencias estadísticamente significativas.

6.6 Evolución de la velocidad de crecimiento de peso desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida expresada en valores absolutos

En el estudio de la velocidad de crecimiento de peso o ganancia ponderal global desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida se observó una diferencia no estadísticamente significativa entre los 3 grupos. El estudio por grupos mostró por orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 4.276 kg/año (p 25/75: 3.852/4.858 g/año), **grupo C** (FZP) mediana 4.165 kg/año (p 25/75: 3.638/4.411 g/año), **grupo B** (FLCP) 3.970 g/año (p25/75: 3.655/4.302 g/año).

En la figura siguiente se muestra la velocidad de crecimiento de los tres grupos expresada como mediana (fig.8).

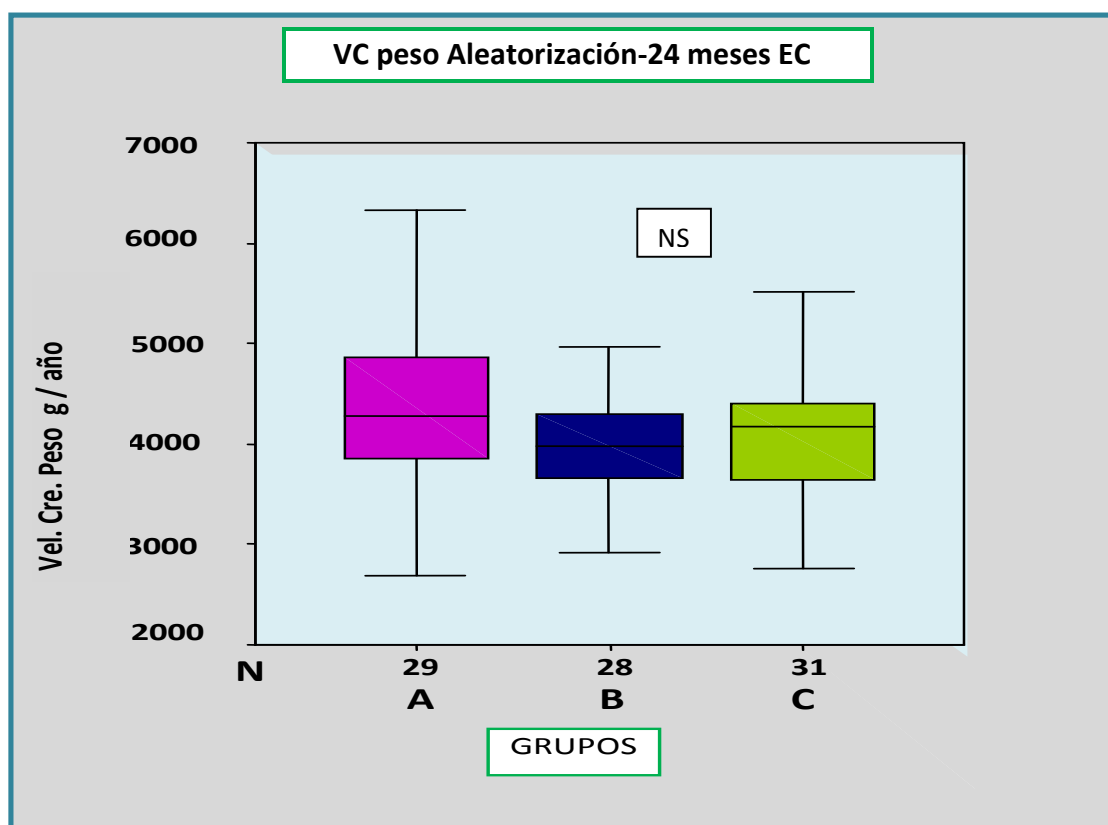


Fig.8: Representación gráfica de la velocidad de crecimiento (VC) ponderal desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana. NS: diferencias no estadísticamente significativas.

6.7 Evolución de la velocidad de crecimiento de peso desde la aleatorización hasta los 24 meses edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional normal.

Desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida se observaron tres curvas superpuestas sin diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos, que discurren sobre el percentil 50 de las curvas de crecimiento de la fundacion Orbegozo^{91,94}(fig.9). Solo a los 6 meses se observa una pequeña diferencia no significativa para el grupo A que desaparece a los 10 meses.

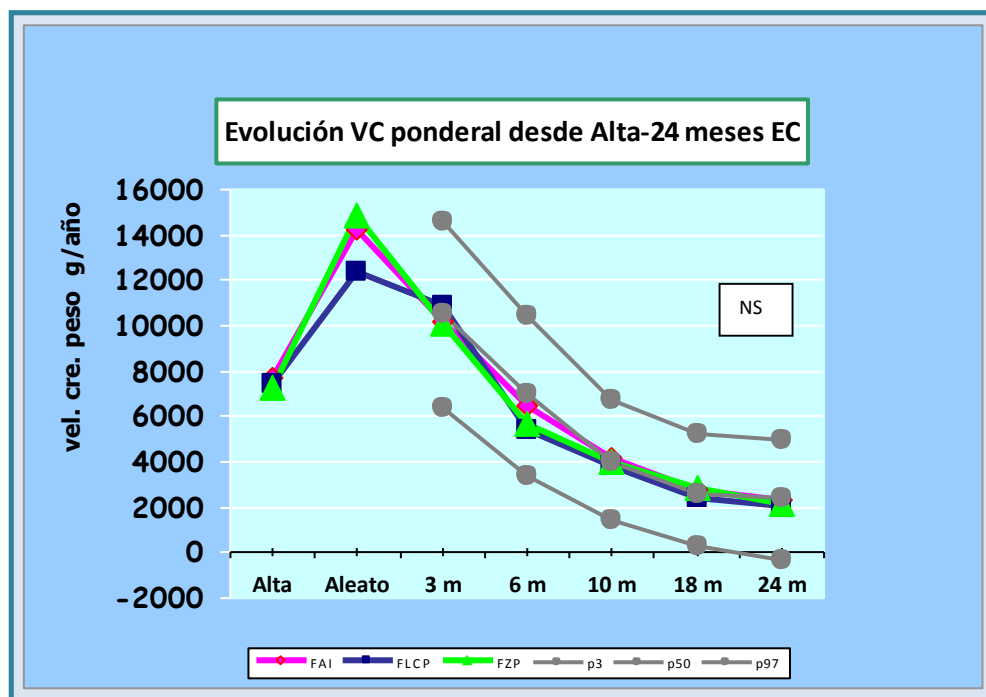


Figura 9: Representación gráfica de la velocidad de crecimiento (VC) ponderal desde el alta hasta los 24 meses(m) de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como curva en relación a los percentiles de las curvas de velocidad de crecimiento de la poblacional normal según gráficas de la Fundación Orbegozo (Bilbao)^{91,94}. NS: diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos.

6.8 Evolución de la longitud desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida expresada en valores absolutos:

El estudio de los resultados de longitud expresados en valores absolutos fueron los siguientes:

➤ Periodo desde la aleatorización hasta los 3 meses de edad corregida:

La mediana poblacional de longitud a los 3 meses fue 59.3 cm (p25/75: 58.5/61.5 cm). La evolución del crecimiento longitudinal en los 3 grupos de intervención dibujó tres curvas que se superponen entre sí (fig.10). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

➤ Periodo desde los 3 hasta 6 meses de edad corregida:

La mediana poblacional de longitud a los 6 meses fue 66.7cm (p25/75: 64.9/68.2 cm). La mediana de longitud observada a los 6 meses en los 3 grupos de intervención, en orden decreciente fue: **grupo A** (FLCP) mediana 67 cm (p25/75: 65/69 cm), igual que **grupo C** (FZP) mediana 67 cm (p25/75: 65/68 cm), seguido de **grupo B** (FAI) mediana 66.5 cm (p25/75: 65/68 cm) (fig. 10). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

➤ Periodo desde los 6 hasta los 10 meses de edad corregida:

La mediana poblacional de longitud a los 10 meses fue 72cm (p25/75: 71/74 cm). Los valores absolutos mostraron una muy discreta ventaja para el **grupo A** (FET) sin llegar a ser estadísticamente significativa. Así los resultados obtenidos a los 10 meses por orden decreciente fueron: **grupo A** mediana 73 cm (p25/75: 71.5/74 cm), **grupo B** (FLCP) mediana 72 cm (p25/75: 71/73.5 cm), **grupo C** (FZP) mediana 71.6 cm (p25/75: 70.5/73.5 cm) (fig.11).

➤ **Periodo desde los 10 a los 18 meses de edad corregida:**

La mediana poblacional de longitud a los 18 meses fue 78 cm (p25/75: 79/83 cm). El estudio por grupos a los 18 meses mostró resultados muy similares en los 3 grupos, siendo por orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 81.25 cm (p25/75: 79/83 cm), **grupo C** (FZP) mediana 81.25 cm (p25/75: 78.5/83 cm), **grupo B** (FLCP) mediana 80.5 cm (p25/75: 78.5/82 cm), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 11).

➤ **Periodo desde los 18 hasta los 24 meses de edad corregida:**

La mediana poblacional de longitud a los 24 meses fue 85.9 cm (p25/75: 84/88 cm). A partir de los 18 meses la separación entre las curvas de crecimiento de los 3 grupos de intervención iniciada ya a los 10 meses se hizo más evidente, aunque las diferencias no fueron significativas. Los valores de longitud observados a los 24 meses por orden decreciente fueron: **grupo A** (FAI) mediana 86.5 cm (p25/75: 85/89 cm), **grupo C** (FZP) mediana 86 cm (p25/75: 82.7/88 cm), **grupo B** (FLCP) mediana 85.2 cm (p25-/5: 83.5/88 cm) (fig.11).

En las figuras siguientes se muestran los resultados de la evolución de la longitud desde el alta hasta los 6 meses (fig.10) y desde los 6 hasta los 24 meses (fig.11).

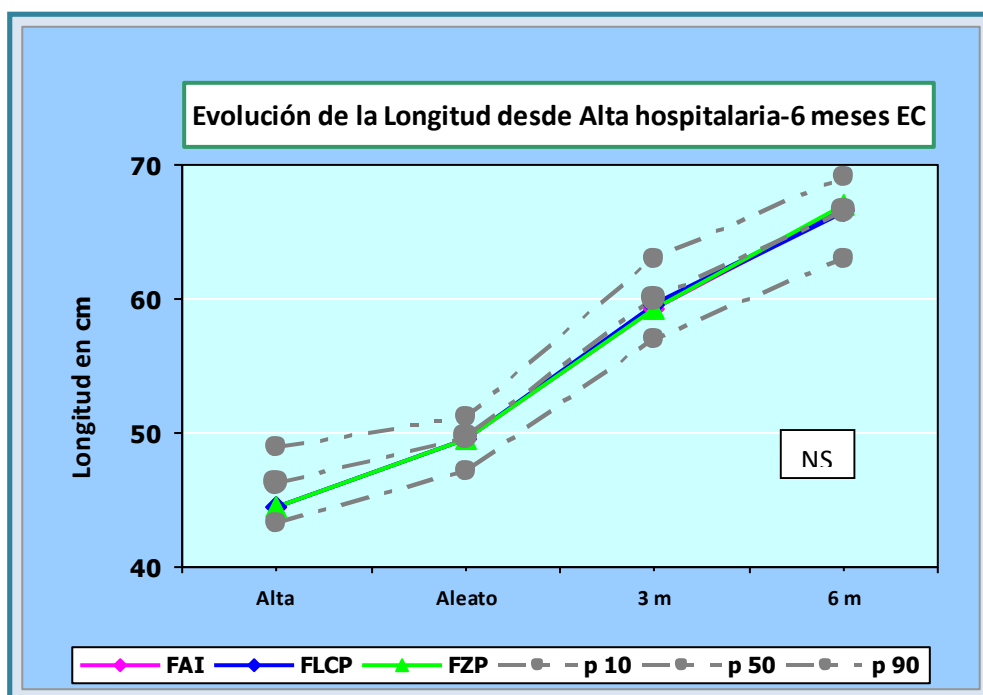


Fig. 10: Representación gráfica de la evolución de longitud desde el alta hasta los 6 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus). NS: diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos.

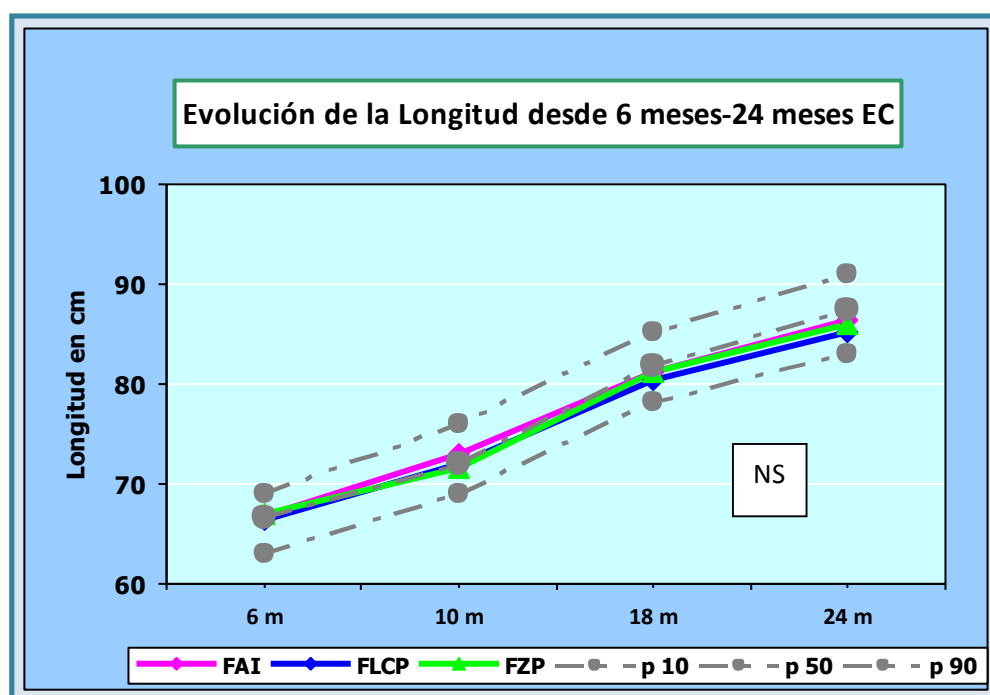


Figura 11: Representación gráfica de la longitud desde los 6 hasta los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus). NS: diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos.

6.9 Evolución de la longitud desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional normal

El estudio de los resultados de longitud en relación a las curvas de crecimiento del Grupo Español de crecimiento 2008/2010^{94,95,96} expresados como percentiles fueron los siguientes:

➤ Periodo desde la aleatorización hasta los 3 meses de edad corregida:

Los percentiles de talla por grupos fueron: **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 51 (p25/75: 29.5/68,5), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 50 (p25/75: 25/72), **grupo A** (FAI) mediana de percentil 49 (p25/75: 27/61) (fig.12). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (fig. 12).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo B** (FLCP) mediana de z-score 0,040 (p25/75: -0,062/0,49), **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0,0 (p25/75: -0,0697 /0,610), **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,03 (p25/75: -0,039/0,540) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ Periodo desde los 3 hasta 6 meses de edad corregida:

Los percentiles de talla por grupos fueron: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 49 (p25-75: 31/66), igual a **grupo C** (FZP) mediana de percentil 49 (p25/75: 31/79), seguido de **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 47 (p25/75: 25/70) (fig.12). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (fig. 12).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,025 (p25/75: -0,517/0,430), igualado a **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,025 (p25/75: -0,517/0,430), seguido de **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,100 (p25/75: -0,520 /0,810), sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ **Periodo desde los 6 hasta los 10 meses de edad corregida:**

El estudio de los percentiles de talla por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 48 (p25/75: 25/67), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 39 (p25/75: 15/53), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 38 (p25/75: 24/59) (fig.12). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,060 (p25/75: -0,680/0,460), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,300 (p25/75: -1,065 /0,080), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,330 (p25/75: -0,720/0,250) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ **Periodo desde los 10 a los 18 meses de edad corregida:**

Se observaron resultados muy similares en los 3 grupos, siendo la mediana de percentil de la población total 29 (p25/75: 19/68) sin diferencias significativas entre ellos (fig. 12). La mediana de z-score de la población total fue de -0,565 (p25/75: -0,948/0,493) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

➤ **Periodo desde los 18 hasta los 24 meses de edad corregida:**

El estudio de los percentiles de talla por grupos fue: **grupo A** (FAI) situado sobre el percentil 36 (p25/75: 14,7/70,5), el **grupo C** (FZP) sobre el percentil 33 (p25/75: 8/56), y el **grupo B** (FLCP) sobre el percentil 18 (p25/75: 7/49), sin diferencias significativas entre ellos (fig.12).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0,280 (p25/75: -1,087/0,550), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,450 (p25/75: -1,340 /0,170), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,950 (p25/75: -1,520/ -0,020) sin diferencias estadísticamente significativas.

En la figura siguiente (fig.12) se muestra la evolución de la longitud desde el alta hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las curvas del Grupo Español 2008/2010^{94,95,96} en los 3 grupos de intervención.

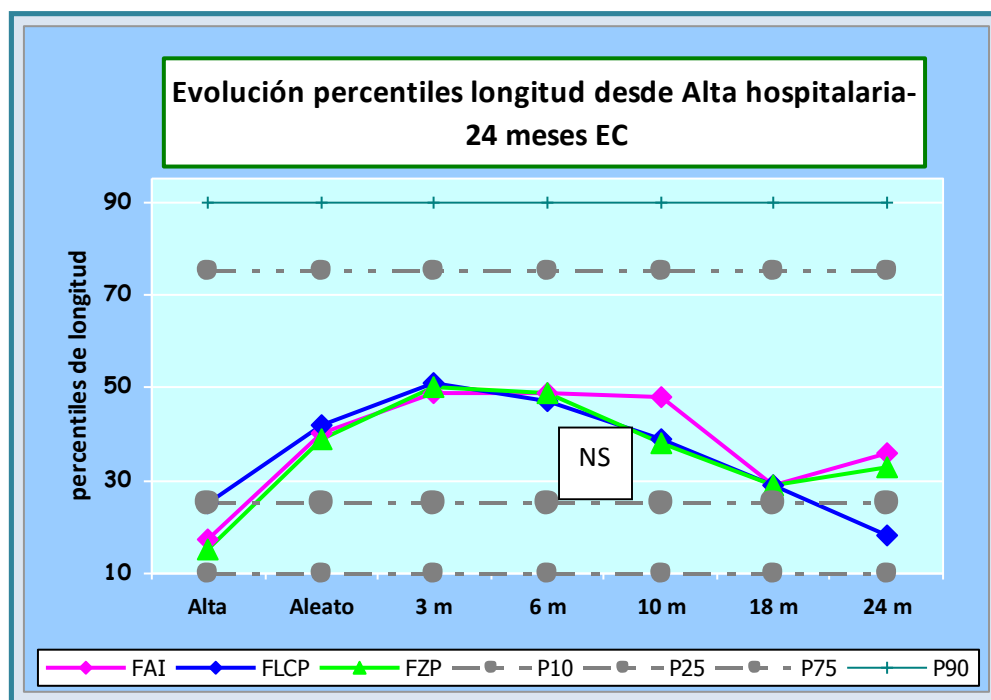


Figura 12: En esta figura se muestra la evolución de percentiles de longitud de los tres grupos de intervención referidas a las curvas del Grupo Español 2008/2010⁹⁷ donde se observa la evolución paralela del crecimiento longitudinal en los 3 grupos hasta los 10 meses, cuando empiezan a separarse las curvas siendo ésta separación más evidente a los 24 meses, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. NS: diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos.

6.10 Evolución de la velocidad de crecimiento de longitud desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida expresado en valores absolutos

Considerando la velocidad de crecimiento global desde la aleatorización hasta los 24 meses se observó una mediana de velocidad de crecimiento de toda la población de 18,11 cm/año (p25-75: 17.1-19 cm/año). En el estudio por grupos observamos en orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 18.4 cm/año (p25-75: 17.6-18.9), **grupo C** (FZP) mediana 18.2cm/año (p25-75: 17.3 -18.4cm/año), **grupo B** (FLCP) mediana 17.8cm (p25-75: 17.7 -18.4 cm/año) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 13).

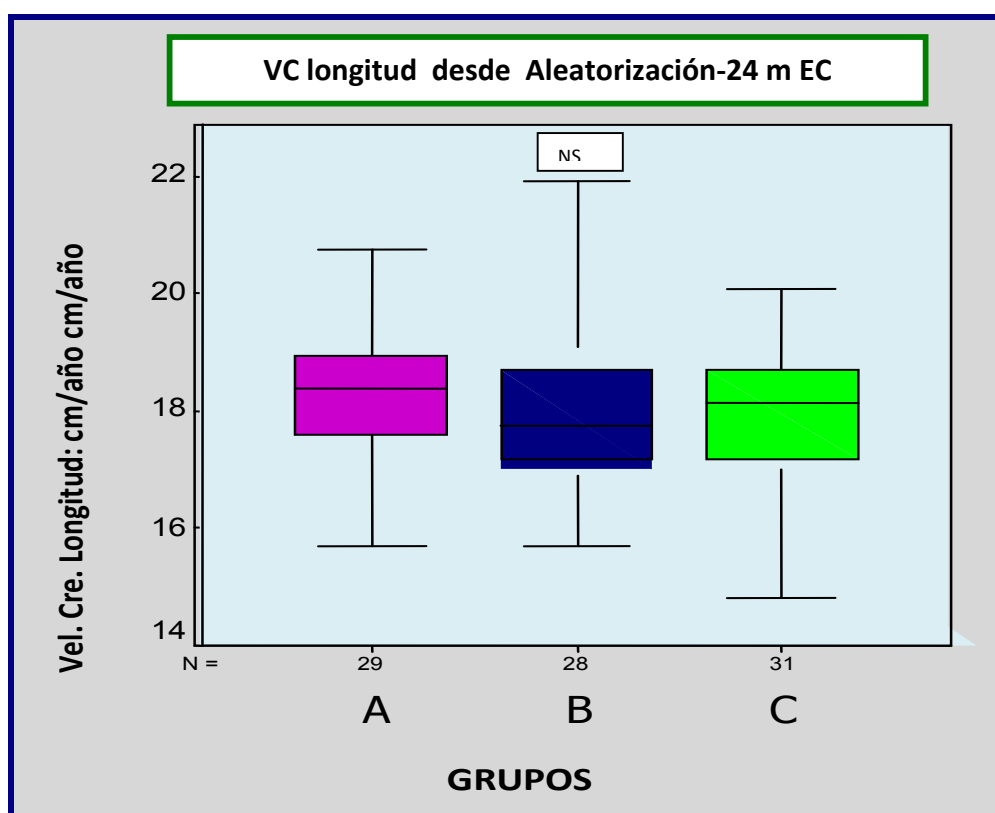


Fig. 13: Representación gráfica de la velocidad de crecimiento (VC) de longitud desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como median. NS: diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos.

6.11 Evolución de la velocidad de crecimiento de longitud desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional

Desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida se observaron tres curvas superpuestas sin diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos que discurrieron sobre o ligeramente por encima del percentil 50 en relación a las curvas de crecimiento poblacional de la *Fundación Faustino Orbegozo (Bilbao)* ^{95,98} (fig.14).

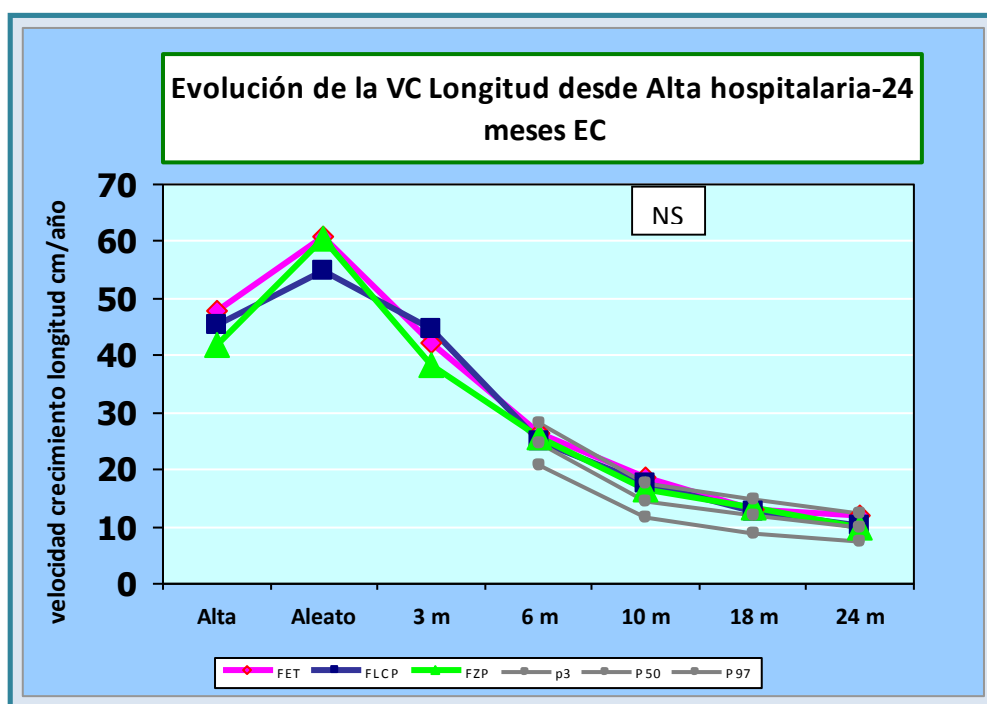


Fig.14: Representación gráfica de la velocidad de crecimiento de longitud desde el alta hasta los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como curva en relación a los percentiles de las curvas de velocidad de crecimiento de la poblacional normal de la Fundación Faustino Orbegozo (Bilbao)^{91,94}. NS: diferencias no estadísticamente significativas entre los grupos.

6.12 Evolución del perímetro cefálico desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida en valores absolutos

El estudio de la evolución del perímetro cefálico desde la aleatorización hasta los 24 meses de edad corregida mostró los siguientes resultados expresados en valores absolutos:

➤ Periodo desde la aleatorización hasta los 3 meses de edad corregida:

El crecimiento de PC durante los tres primeros meses de vida fue similar en los tres grupos de intervención sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. La mediana poblacional fue 41.2 cm (p25/75: 40.3/42.2 cm). En el estudio por grupos los valores obtenidos en orden decreciente fueron: **grupo A** mediana 41.5 cm (p25/75: 40.5/42 cm), **grupo C** mediana 41.5 cm (p25/75: 40,2/42,2cm), **grupo B** mediana 40,8 cm (p25/75: 40/41,5 cm) (fig.15).

➤ Periodo desde los 3 hasta los 6 meses de edad corregida:

A los 6 meses la mediana poblacional fue de 44 cm (p25/75: 43.2/45cm). En este momento sí se observaron **diferencias estadísticamente significativas** entre los 3 grupos, siendo los resultados: **grupo A** (FET) 44.5cm (p25/75: 43.5/45.5cm), **grupo C** (FZP) 44.2 cm (p25/75: 43.5/45.3cm), **grupo B** (FLCP) 43.4cm (p25/50 42.8/44.5cm) con **p= 0,029**. (fig.15).

➤ Periodo desde los 6 hasta los 10 meses de edad corregida:

La mediana poblacional fue de 45.9 cm (p25/75: 45.1/46.9cm). La evolución del crecimiento del perímetro cefálico de los tres grupos de intervención discurrió sobre 3 curvas paralelas, siendo en orden de mayor a menor a los 10 meses: **grupo A** (FET) mediana 46.5 cm (p25/75: 45.5/47.2 cm), **grupo C** (FZP) mediana 46.25 cm (p25/75: 45.5/46.5 cm), **grupo B** (FLCP) mediana 45.5 cm (p25/75: 44/46 cm) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.16).

➤ **Periodo desde los 10 hasta los 18 meses de edad corregida:** :

Desde los 10 hasta los 18 meses se mantuvo la misma tendencia que durante el periodo anterior. La mediana poblacional fue de 48 cm (p2/-75: 46.9/49 cm). Los resultados a los 18 meses en orden decreciente fueron: **grupo A** (FAI) mediana 81.25 cm (25/75: 79/83 cm), **grupo C** (FZP) mediana 81.2 cm (p25/75: 78.5/83 cm), **grupo B** (FLCP) mediana de 80.5 cm (p25/75: 78.5/82 cm), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.16).

➤ **Periodo desde los 18 hasta los 24 meses de edad corregida:**

La mediana poblacional a los 24 meses fue de 48.8 cm (p25/75: 47.4/49.9 cm). Los valores por grupos observados a los 24 meses fueron: **grupo A** (FAI) mediana 49.1 cm (p25/75: 45.5/47.2cm), **grupo C** (FZP) mediana 49.1 cm (p25/75: 47.4/50.6 cm), seguidos por el **grupo B** (FLCP) mediana 48.3 cm (p25/75: 47.05/49.2 cm). Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (fig.16).

En las figuras siguientes se muestra la evolución de perímetro cefálico en los 3 grupos de intervención desde el alta a los 6 meses (fig. 15) y desde los 6 a los 24 meses de edad corregida (fig.16).

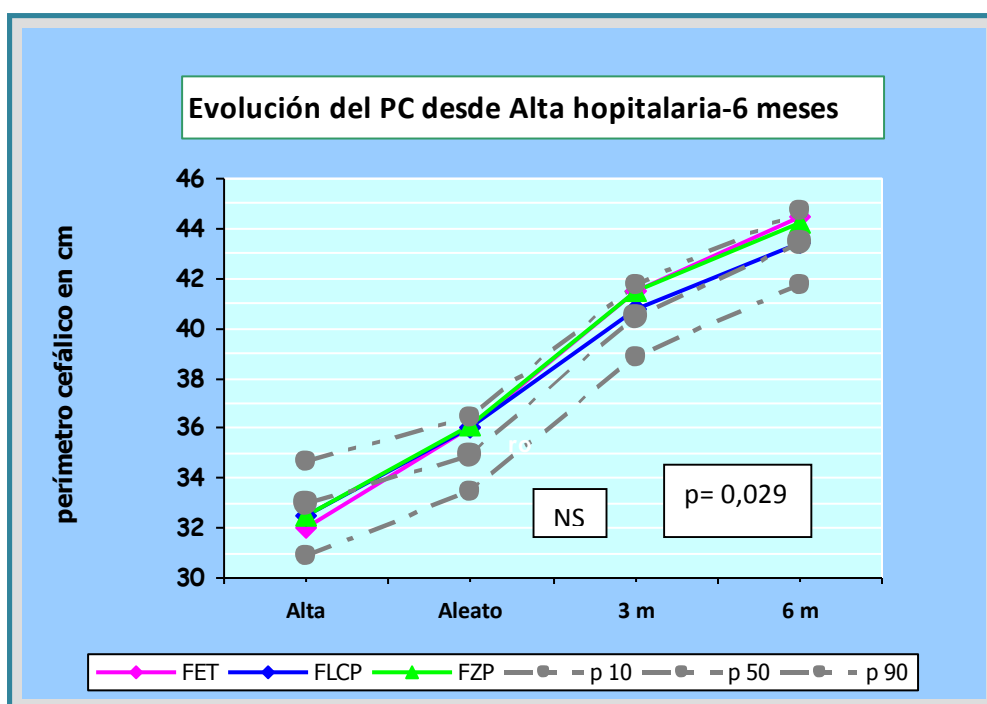
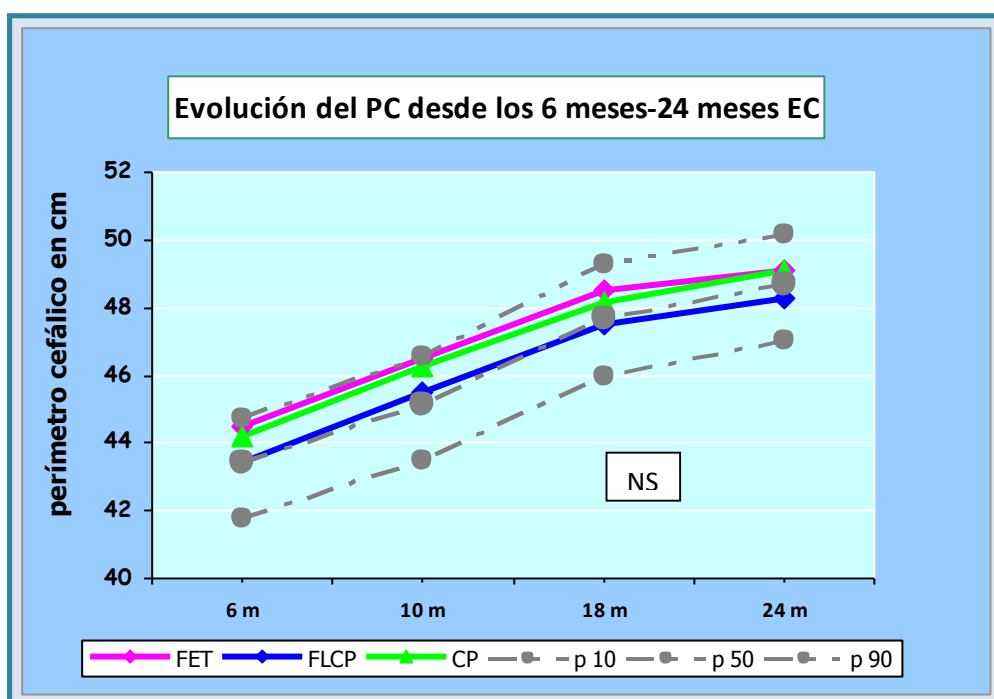


Fig.15: Representación gráfica de la evolución de perímetro cefálico en los 3 grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) desde el alta a los 6 meses de edad corregida., referenciadas a las curvas de crecimiento de la Fundación Andrea Prader (Zaragoza) ⁹². NS: no se observan diferencias estadísticamente significativas. En el periodo de 3 a 6 meses las diferencias entre los grupos son estadísticamente significativas.



Fi.g.16: Representación gráfica de la evolución de perímetro cefálico en los 3 grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) desde los 6 hasta los 24 meses de edad corregida, referenciadas a las curvas de crecimiento de la Fundación Andrea Prader (Zaragoza) ⁹². NS: no se observan diferencias estadísticamente significativas.

6.13 Evolución del perímetro cefálico desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional

El estudio de los resultados de perímetro cefálico desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las curvas de crecimiento de la *Fundación Andrea Prader (Zaragoza)*⁹² expresados como percentiles fueron los siguientes:

➤ **Periodo desde la randomización hasta los 3 meses de edad corregida:**

El estudio de la evolución del PC sobre las *curvas de la Fundación Andrea Prader (Zaragoza)*⁹² en este periodo mostró :

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 78 (p25/75: 53/91), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 78 (p25/75: 48.5/97), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 54 (p25/75: 48/81), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. (fig. 17).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score 0,790 (p25/75: 0.100/1.350), **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0,450 (p25/75: -0,655 /1.950), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score 0.100 (p25/75: -0.070/0,890) sin diferencias estadísticamente significativas. (fig. 17).

➤ **Periodo desde los 3 hasta 6 meses de edad corregida:**

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo A** (FET) mediana de percentil 77 (p25/75: 51/94), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 74 (p25/75: 48/96), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 48 (p25/75: 23/73) (fig. 17). Se observaron diferencias **estadísticamente significativas** entre ellos (**p 0.012**). (fig. 17).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score 0.755 (p25/75: 0.007/1.575), **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0,660 (p25/75: -0,060 /1.820), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0.060 (p25/75: -0.750/0.640). Se observaron diferencias **estadísticamente significativas** entre ellos (**p 0.010**)

➤ **Periodo desde los 6 hasta los 10 meses:**

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo A** (FET) mediana de percentil 74 (p25/75: 50/90), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 65 (p25/75: 46/93), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 46 (p25/75: 20/81) (fig. 17). Se observaron diferencias **estadísticamente significativas** entre ellos (**p 0.033**) (fig. 17).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score 0.660 (p25/75: -0.140/1.320), **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0,270 (p25/75: -0,905 /1.630), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0.110 (p25/75: -0.720/0.890). La diferencia en este caaso no llega a ser **estadísticamente significativas** pero esta muy cerca (**p 0.081**)

➤ **Periodo desde los 10 hasta los 18 meses de edad corregida:**

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 67.5 (p25/75: 49/88), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 59 (p25/75: 23/91), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 42 (p25/75: 21/63.5), con diferencias **estadísticamente significativas** entre ellos (**p 0.017**) (fig.17).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score 0.470 (p25/75: -0.350/1.195), **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0,040 (p25/75: -0,800 /0.820), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0.220 (p25/75: -0.890/0.355). Se observan diferencias **estadísticamente significativas** entre ellos (**p 0.016**).

➤ **Periodo desde los 18 hasta los 24 meses de edad corregida:**

El estudio de percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 68 (p25/75: 36/83), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 65 (p25/75: 32/91), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 26 (p25/75: 11/62.5), con diferencias **estadísticamente significativas** entre ellos (**p 0.06**) (fig.17).

El estudio de z-score por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de z-score 0.480 (p25/75: -0.252/0.970), **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0,400 (p25/75: -0,470 /1.380), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0.670 (p25/75: -1.247/0.337). Se observan diferencias **estadísticamente significativas** entre ellos (**p 0.005**).

En la figura siguiente (fig.17) se muestra la evolución del perímetro cefálico desde el alta hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las *curvas de la Fundación Andrea Prader (Zaragoza)*⁹² en los 3 grupos de intervención.

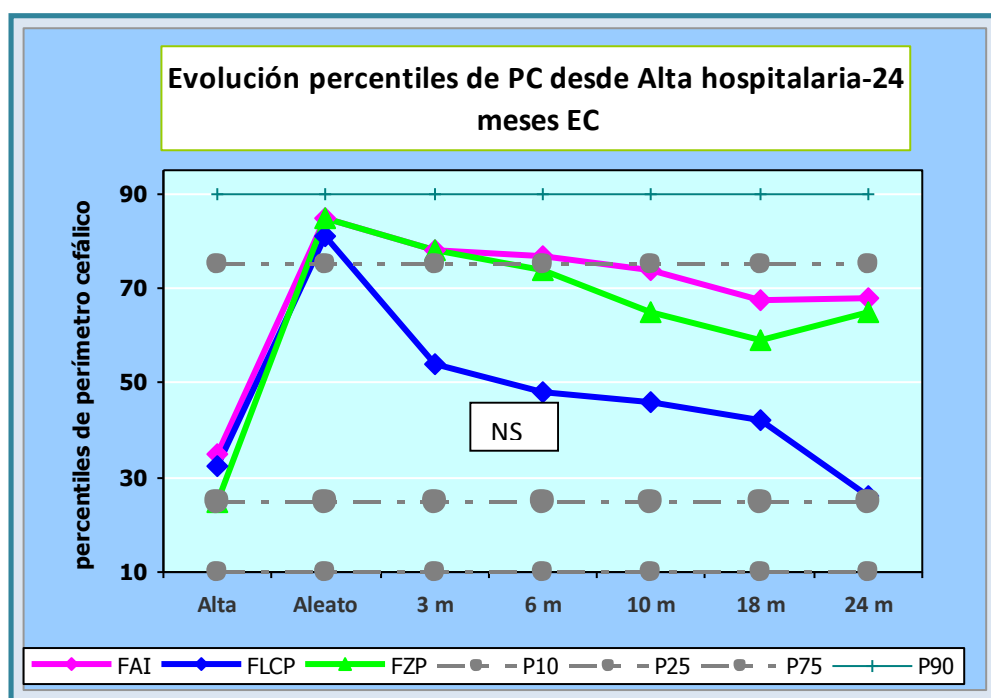


Fig. 17: Representación gráfica de la evolución de los percentiles de perímetro cefálico en los 3 grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) desde el alta a los 24 meses, referenciadas a las curvas de crecimiento de la Fundación Andrea Prader (Zaragoza)⁹². NS: no se observan diferencias estadísticamente significativas.

6.14 Evolución de la velocidad de crecimiento de perímetro cefálico desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida expresada en valores absolutos

Durante el seguimiento la velocidad de crecimiento de perímetro cefálico fue muy similar entre los tres grupos de intervención, no observándose diferencias estadísticamente significativas, salvo en el periodo desde los 18 a los 24 meses en el que se observa una diferencias cercana a la significación. A los 24 meses los resultados fueron: **grupo C** (FZP) 1.9 cm /año (p 25/75: 1.2/2.2 cm/año), **grupo B** (FLCP) 1.1 cm/año (p25/75: 0.6/2.1 cm/año), **grupo A** (FAI) 1 cm /año (p25/75: 0.2/2 cm/año) siendo la diferencia no estadísticamente significativa pero con $p = 0.063$. Cuando se estudiaron los niños desde la randomización hasta los 24 meses de EC se observó una mediana de velocidad de crecimiento poblacional de 6.2 cm/año (p25/75: 5.8/6.7 cm/año). Por grupos, en orden decreciente la velocidad de crecimiento fue: **grupo A** (FET) 6.4 cm /año (p25/75: 5.9/6.8 cm/año), **grupo C** (FZP) 6.3 cm /año (p25/75: 5.7/6.7 cm/año), **grupo B** (FLCP) 6.2 cm /año (p25/75: 5.7/6.5 cm/año) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos. (fig. 18)

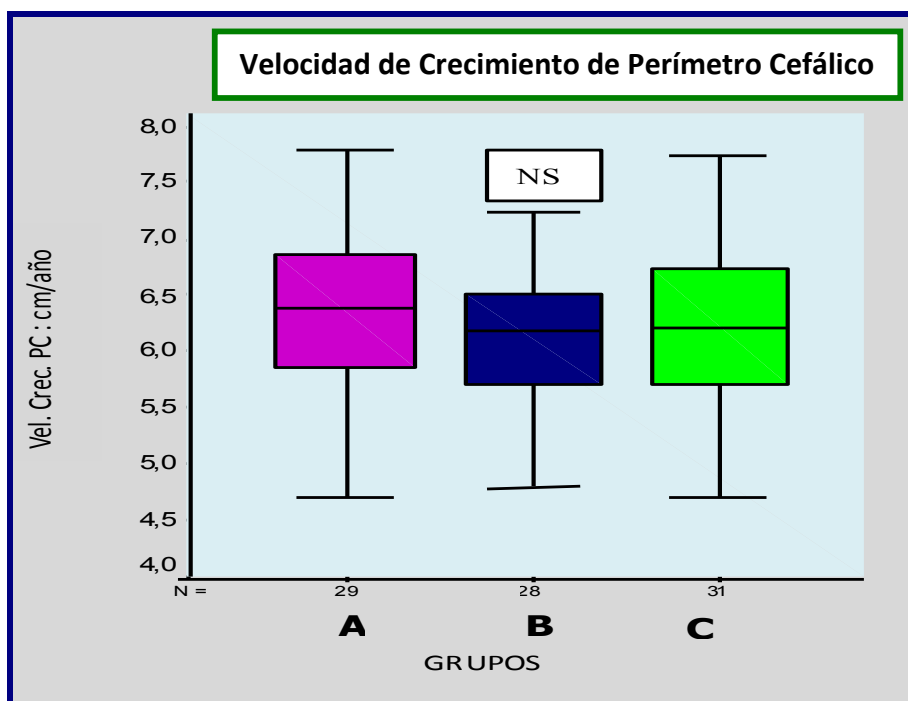


Figura 18: Representación gráfica de la velocidad de crecimiento de perímetro cefálico desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana

6.15 Evolución de la velocidad de crecimiento de perímetro cefálico desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las curvas de crecimiento poblacional

Desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida se observaron tres curvas superpuestas sin diferencia estadísticamente significativa entre los 3 grupos. No fue posible su relación con percentiles de población normal por no haber sido publicados en nuestro entorno percentiles de velocidad de crecimiento de perímetro cefálico (fig.19).

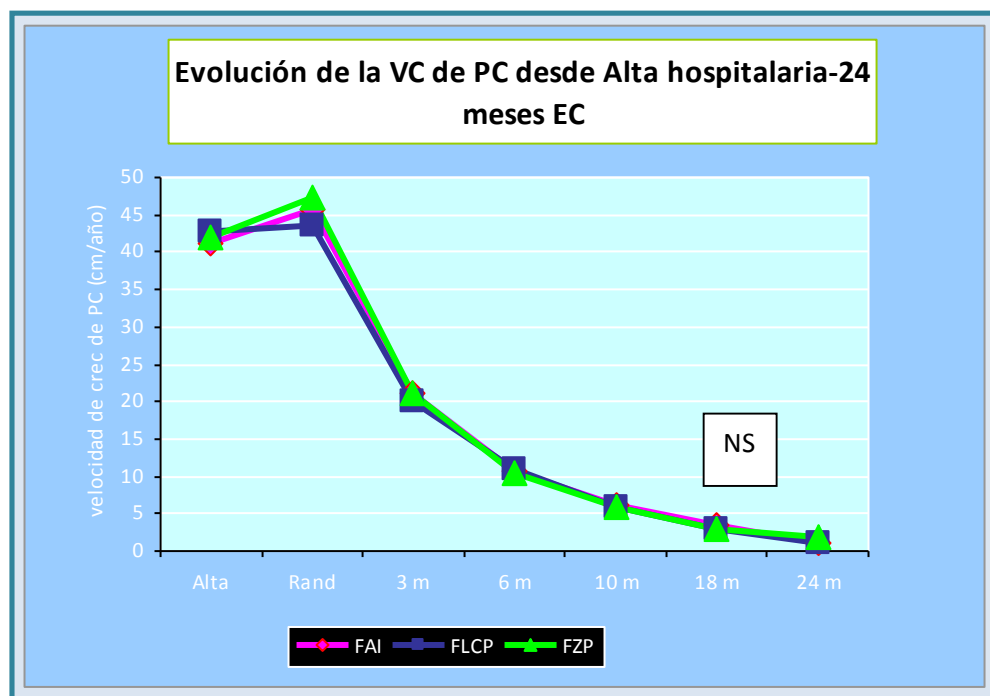


Figura 19:-Representación gráfica de la velocidad de crecimiento de perímetro cefálico desde el alta hasta los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como curva.

6.16 Estudio de la evolución del Índice de Masa Corporal (IMC) desde la randomización hasta los 24 meses de edad corregida.

➤ 3 meses de edad corregida:

A esta edad la mediana de IMC de la población global fue de 16.4 Kg/m² (p 25/75: 15.4-17.5 Kg/m²), siendo los resultados de mayor a menor: **grupo A** (FAI) mediana 16.4 kg/m² (p25/75: 15.8/17.4 Kg/m²), **grupo B** (FLCP) mediana 16.4 kg/m² (p25/75: 15.4/17.7 kg/m²), **grupo C** (FZP) mediana 16.1 kg/m² (p25/75: 15.2/17.5 Kg/m²) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ 6 meses de edad corregida:

Las diferencias observadas van acentuándose en el periodo de 3 a 6 meses. A esta edad la mediana poblacional fue de 16.7 Kg/m² (p25/75: 15.7/17.9 Kg/m²), siendo el estudio por grupos en orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 17.66 Kg/m² (p25/75: 16.2/18.2 Kg/m²), **grupo B** (FLCP) mediana 16.8 Kg/m² (p25/75: 15.2/17.5 Kg/m²), **grupo C** (FZP) mediana 16.5 Kg/m² (p25/75: 15.7/17.2 Kg/m²) **con diferencias significativas (p =0.021)** (fig.20).

➤ 10 meses de edad corregida:

La mediana de IMC poblacional fue 16.6 Kg/m² (p 25/75: 15.1/17 Kg/m²).

Se mantuvo con un mayor IMC el **grupo A** (FAI) con mediana 17.5 Kg/m² (p25/75: 16.2/17.8 Kg/m²) respecto a los otros dos grupos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Los valores de los otros dos grupos fueron: **grupo C** (FZP) mediana 16.8 Kg/m² (p25/75: 15.5/17.5 Kg/m²) y **grupo B** (FLCP) mediana 16.5 Kg/m² (p25/75: 16/17.2 Kg/m²) (fig.21).

➤ 18 meses de edad corregida:

A esta edad la mediana de IMC poblacional fue de 16.14 Kg/m² (p25/75: 15.1/17 Kg/m²), siendo los resultados por grupos en orden decreciente: **grupo A** (FAI)

mediana 16.4 kg/m² (p25/75: 15.6/17 kg/m²), **grupo C** (FZP) mediana 16.1 Kg/m² (p25/75: 15/17.2 Kg/m²), **grupo B** (FLCP) mediana 15.7 Kg/m² (p25/75: 15.7/16.3 Kg/m²), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.21).

➤ **24 meses de edad corregida:**

La mediana de IMC poblacional fue de 15.7 Kg/m² (p25/75: 14.8/16.6 Kg/m²) siendo los resultados por grupos por orden decreciente: **grupo C** (FZP) mediana 15.9 Kg/m² (p25/75: 15/16.6 Kg/m²), **grupo A** (FET) mediana 15.8 Kg/m² (p25/75: 15.2/16.7 Kg/m²), **grupo B** (FLCP) mediana 15.1 Kg/m² (p25/75: 14.5/16 Kg/m²) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.22).

En las figuras 20, 21 y 22, se recoge la mediana de IMC en los tres grupos de intervención correspondiente a la edad de 3 y 6 meses (fig. 20), 10 y 18 meses (fig. 21) y 24 meses (fig.22) de edad corregida respectivamente expresados como mediana.

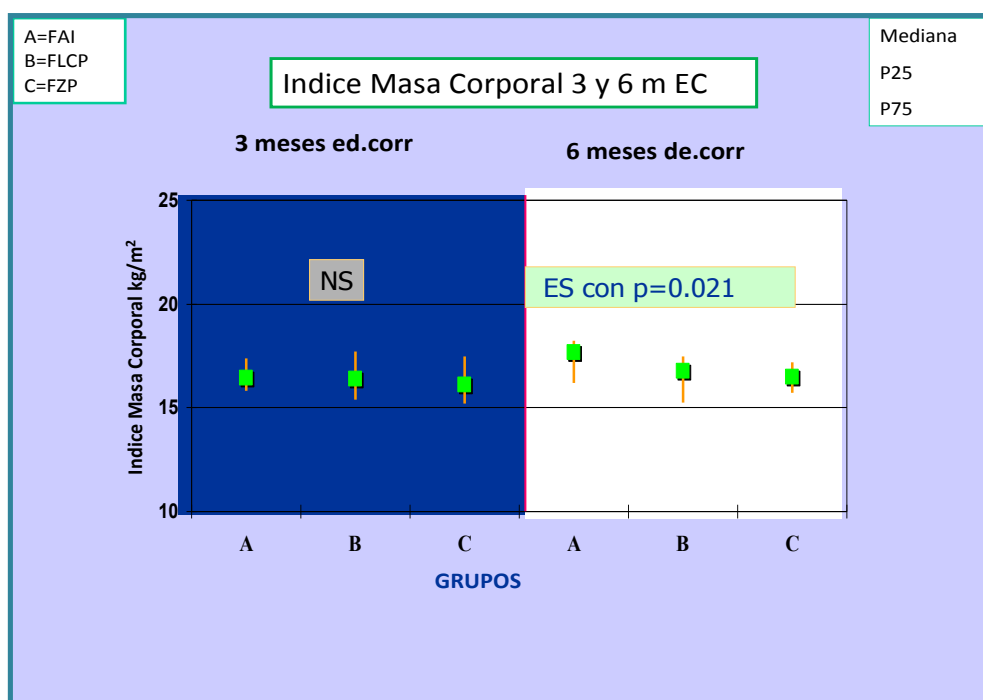


Fig. 20: Representación gráfica del índice de masa corporal (IMC) a los 3 y 6 meses de edad corregida (ed. corr.) en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana. NS: no significativa.

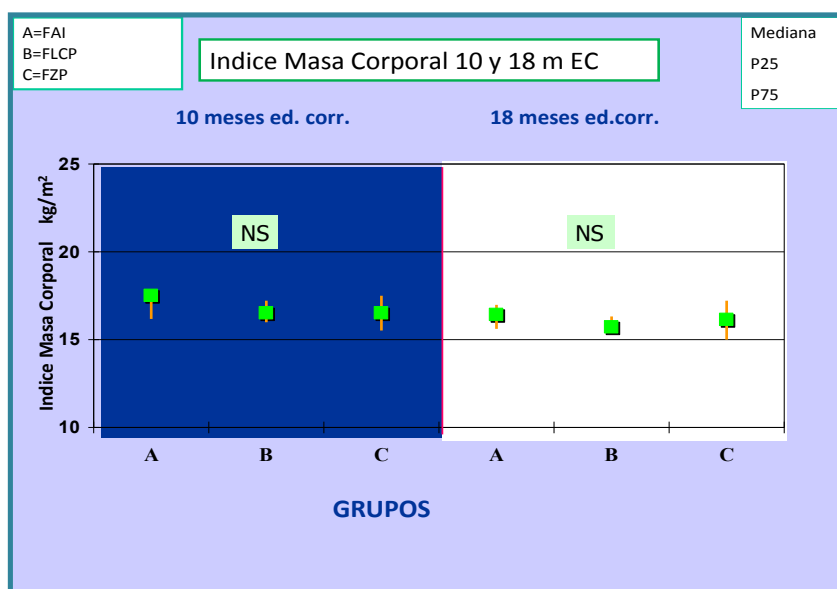


Fig. 21: Representación gráfica del índice de masa corporal (IMC) a los 10 y 18 meses de edad corregida (ed. corr.) en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana. NS: no significativo.

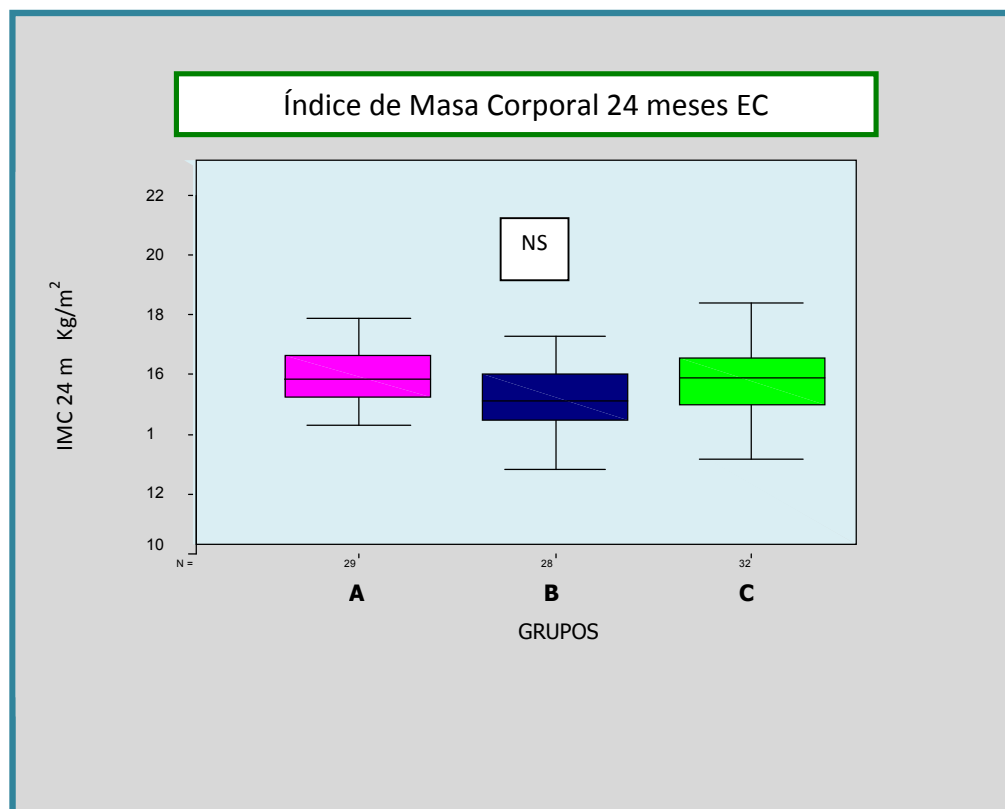


Fig. 22: Representación gráfica del índice de masa corporal (IMC) a los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana.

6.17 Estudio de la evolución del Índice de Masa Corporal (IMC) en relación a las curvas de referencia poblacional

➤ 3 meses de edad corregida:

El estudio de los percentiles de IMC por grupos fue: **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 57 (p25/75: 23.5/82.5), **grupo A** (FAI) mediana de percentil 57 (p25/75: 34/81.25), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 44 (p25/75: 18.5/72) (fig.12). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

El estudio de z-score IMC por grupos fue: mediana de z-score **grupo B** (FLCP) 0.190 (p25/75: -0,755/0.965), **grupo A** (FAI) mediana de z-score 0,190 (p25/75: -0.755 /0,965), mediana de z-score **grupo C** (FZP) -0,165 (p25/75: -0,900/ 0,595) sin diferencias estadísticamente significativas.

Cuando comparamos los valores de IMC a los 3 meses EC con los valores de las *curvas del Grupo Español de crecimiento 2008/2010*⁹⁷ observamos que los 3 grupos se sitúan entre el p 44 y p 57 (fig.23).

➤ 6 meses de edad corregida:

El estudio de los percentiles de IMC por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 56 (p25-75: 29-68), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 39.5 (p25-75: 10-58), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 27 (p25-75: 13-45.5) (fig.12). Las diferencias entre los grupos fueron **estadísticamente significativas (p 0.013)**.

El estudio de z-score IMC por grupos fue: mediana de z-score **grupo A** (FAI) 0.160 (p25-75: -0,540-0.490), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0.280 (p25-75: -1.215 /0,220), mediana de z-score **grupo C** (FZP) -0,630 (p25/75: -1,130/ -0,040) con diferencias entre los grupos **estadísticamente significativas (p 0.018)**.

En este momento, los 3 grupos se encuentran por encima del percentil 25 de la curva de referencia del *Grupo Español de crecimiento 2008/2010*⁹⁷, situándose el grupo A (FAI) entre el percentil 50 y 75 (fig.23).

➤ **10 meses de edad corregida:**

El estudio de los percentiles de IMC por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 44 (p25-75: 19-64), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 25.5 (p25-75: 11.5-46.5), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 23.5 (p25-75: 14.25-40) (fig.12). Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas pero estuvieron muy cerca de la misma (p 0.068) (fig. 23).

El estudio de z-score IMC por grupos fue: mediana de z-score **grupo A** (FAI) -0.170 (p25-75: -0,890/0.388), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0.675 (p25-75: -1.211 /-0,107), mediana de z-score **grupo B** (FLCP) -0,750 (p25/75: -1,247/ -0,272) con diferencias entre los grupos no estadísticamente significativas pero muy cerca de la misma (p 0.059).

➤ **18 meses de edad corregida:**

El estudio de los percentiles de IMC por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 31.5 (p25/75: 12.5/46.25), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 21 (p25/75: 8/49), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 17 (p25/75: 6/34) (fig.12). Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (fig. 23).

El estudio de z-score IMC por grupos fue: mediana de z-score **grupo A** (FAI) -0.500 (p25/75: -1.190/-0,100), **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0.830 (p25/75: -1.430/-0,050), mediana de z-score **grupo B** (FLCP) -0,970 (p25/75: -1,620/ 0.42) con diferencias entre los grupos no estadísticamente significativas.

➤ **24 meses de edad corregida:**

El estudio de los percentiles de IMC por grupos fue: **grupo C** (FZP) mediana de percentil 33 (p25/75: 12/46.25), **grupo A** (FAI) mediana de percentil 21 (p25/75:

8/49), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 17 (p25/75: 6/34) (fig.12). Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (fig. 23).

El estudio de z-score IMC por grupos fue: mediana de z-score **grupo C** (FZP) - 0.460 (p25/75: -1.220/0,030), **grupo A** (FAI) mediana de z-score -0.054 (p25/75: - 0.970/0,070), mediana de z-score **grupo B** (FLCP) -0,990 (p25/75: -1,370/-0.395) con diferencias entre los grupos no estadísticamente significativas.

En la figura siguiente (fig.23) se muestra la evolución del índice de masa corporal desde los 3 hasta los 24 meses de edad corregida en relación a las *curvas del Grupo Español de crecimiento 2008/2010*⁹⁷ en los 3 grupos de intervención.

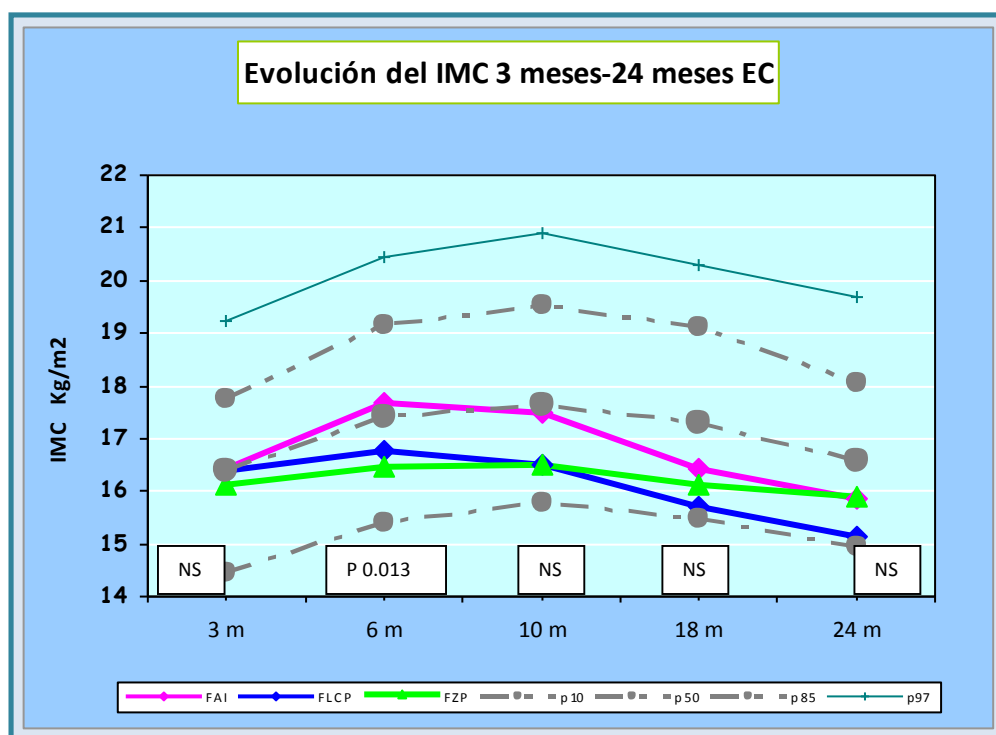


Fig. 23: Representación gráfica de la evolución del IMC desde los 3 hasta los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como curva en relación a los percentiles de las curvas de índice de masa corporal de población normal según gráficas del Grupo Español del crecimiento 2008/2010⁹⁷ desde 3 hasta 24 meses de edad corregida. .

6.18 Estudio de la evolución del Pliegue Tricipital en valores absolutos

El estudio de la evolución del pliegue tricipital se basó en la medición del mismo en 3 revisiones realizadas a los 10,18 y 24 meses de edad corregida.

➤ 10 meses de edad corregida:

A esta edad la mediana poblacional del pliegue tricipital fue de 11 mm (p25/75: 9.5/13.5 mm) siendo los valores por grupos en orden decreciente: **grupo B** (FLCP) 12 mm (p25/75: 9.2/13 mm), **grupo A** (FAI) 11.5 mm (p25/75: 9.5/13 mm), **grupo C** (FZP) 11 mm (p25/75: 9.2/12 mm), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.24).

➤ 18 meses de edad corregida:

La mediana poblacional a los 18 meses fue 11.5 mm (p25-75: 8.05-14 mm). Se observó de mayor a menor: **grupo A** (FAI) 12 mm (p25-75: 7.5-15 mm), **grupo C** (FZP) 10.5 mm (p25-75: 9-15.2 mm), **grupo B** (FLCP) 9.5 mm (p25-75: 8-11.5 mm). La diferencia entre los grupos fue **estadísticamente significativa** ($p=0.047$) (fig.24).

➤ 24 meses de edad corregida:

A esta edad se observó una mediana poblacional de pliegue tricipital de 10 mm (p25-75: 8.5 –12.5 mm). El estudio por grupos en orden de mayor a menor fue: **grupo A** (FAI) 11.5 mm (p25-75: 9.4-13 mm), **grupo C** (FZP) 10.25 mm (p25-75: 8.5-12 mm), **grupo B** (FLCP) 9 mm (p25-75: 7-10.2 mm) con **diferencias estadísticamente significativas entre los grupos** ($p=0.012$) (fig. 25).

En las figuras 24 y 25 se recoge la mediana de Pliegue tricipital en los tres grupos de intervención correspondiente a la edad de 10 y 18 meses (fig.24), y 24 meses (fig.25) de edad corregida respectivamente expresados como mediana.

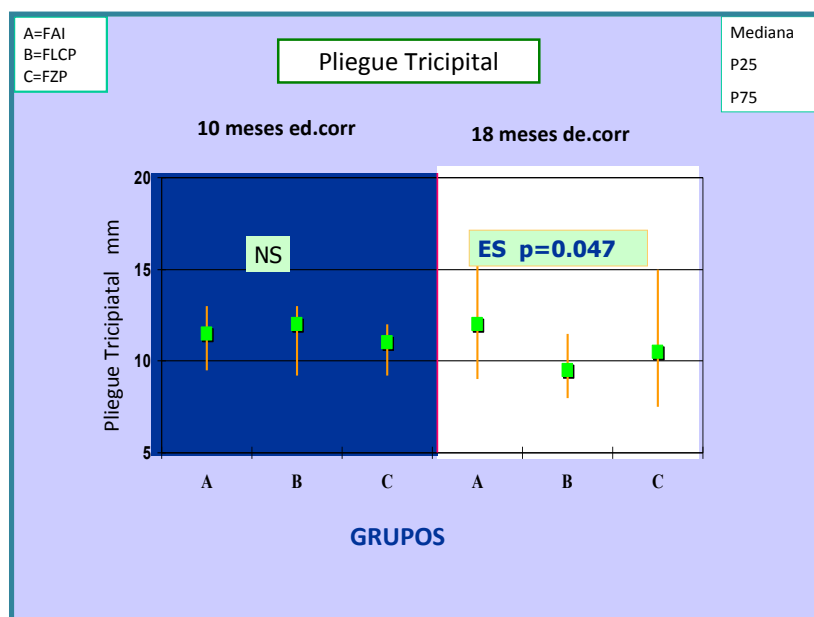


Fig. 24: Representación gráfica del espesor del pliegue cutáneo tricipital a los 10 y 18 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana.

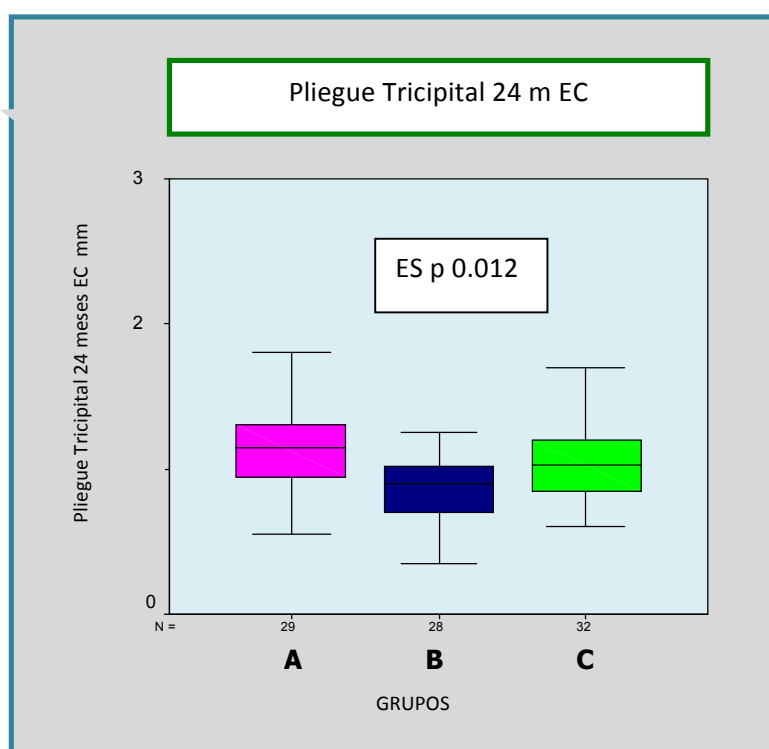


Fig. 25: Representación gráfica del espesor del pliegue cutáneo tricipital a los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención: grupo A (FAI): fórmula estándar; grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus expresada como mediana. ES: estadísticamente significativa.

6.19 Estudio de la evolución del Pliegue Tricipital según curvas de crecimiento poblacional

El estudio de la evolución del pliegue tricipital se relacionó con las *curvas de la Fundación Orbegozo (Bilbao)* ^{95,98} por no disponer de dichas determinaciones en las gráficas del *Grupo Español de crecimiento 2008/2010*⁹⁷.

➤ 10 meses de edad corregida:

La relación de los valores con las curvas de referencia de Orbegozo (Bilbao) et al ^{95,98} fueron:

El estudio de los percentiles por grupos fue: **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 83 (p25-75: 49-96), **grupo A** (FAI) mediana de percentil 75 (p25-75: 44.5-93.5), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 69 (p25-75:37-87) (fig. 26). Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

El estudio de z-score por grupos fue: mediana de z-score **grupo B** (FLCP) mediana de z-score 0.990 (p25-75: -0.030 /1.870), mediana z-score **grupo A** (FAI) 0.680 (p25-75: -0,150-1.580), mediana de z-score **grupo C** (FZP) 0,520 (p25/75: -0.350/ 1.150) sin diferencias estadísticamente significativas.

➤ 18 meses de edad corregida:

El estudio de los percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 87.5 (p25-75: 35-99), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 57.5 (p25-75: 10-97.2), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 36.5 (p25-75: 19.5-66.75). Las diferencias entre los grupos fueron **estadísticamente significativas (p 0.011)** (fig. 26).

El estudio de z-score por grupos fue: mediana de z-score **grupo A** (FAI) 1.1750 (p25-75: -0,400-2.44), **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0.200 (p25-75: -1.310 /2.047), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,490 (p25/75: -1.097/ 0.260) con **diferencias estadísticamente significativas (p 0.05)**.

➤ **24 meses de edad corregida:**

El estudio de los percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 75 (p25-75: 41.5-91), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 57 (p25-75: 30.5-87), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 36 (p25-75: 9.25-58.25) (fig.26). Las diferencias entre los grupos fueron **estadísticamente significativas (p 0.07)**.

El estudio de z-score por grupos fue: mediana de z-score **grupo A** (FAI) 0.700 (p25-75: -0,225-1.380), **grupo C** (FZP) mediana de z-score 0.195 (p25-75: -0.517/1.160), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0,365 (p25/75: -1.345/ 0.227) con diferencias **estadísticamente significativas (p0.07)**.

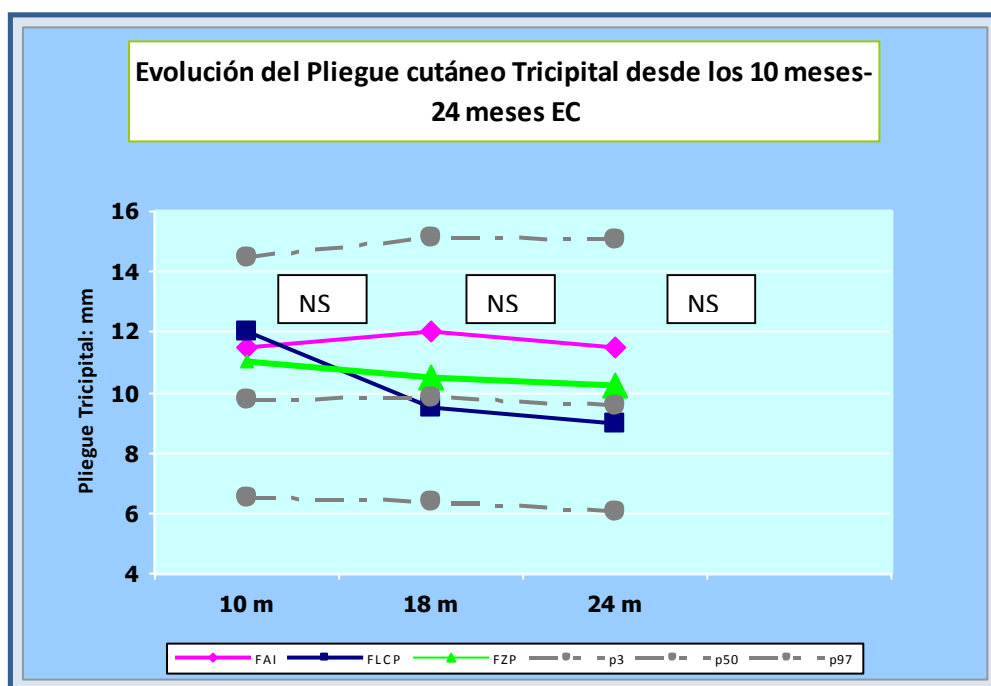


Figura 26:-Representación gráfica de la evolución del pliegue cutáneo tricipital desde los 10 a los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como curva en relación a los percentiles de las curvas de crecimiento de la poblacional normal según gráficas de la fundación Orbegozo.^{95,98}

6.20 Estudio de la evolución del perímetro braquial (PB) en valores absolutos.

El estudio de la evolución del perímetro braquial se basó en la medición del mismo en 3 revisiones realizadas a los 10,18 y 24 meses de edad corregida.

➤ 10 meses de edad corregida:

La mediana poblacional del perímetro braquial (PB) fue de 15.5 cm (p25-75: 14.5-16 cm) mostrando por grupos en orden decreciente: **grupo A** (FAI) 15.6 cm (p25-75: 14.5-16.5 cm), **grupo B** (FLCP) 15.5 cm (p25-75: 14.5-16 cm), **grupo C** (FZP) 15 cm (p25-75: 14-16 cm), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.27).

➤ 18 meses de edad corregida:

La mediana poblacional de PB fue de 16 cm (p25-75: 15-17 cm) siendo nuevamente el orden de mayor a menor: **grupo A** (FAI) 16.7 cm (p25-75: 15.5-18 cm), **grupo B** (FLCP) 16 cm (p25-75: 15-16 cm), **grupo C** (FZP) 16 cm (p25-75: 15-17cm) siendo la diferencia entre los grupos **casi** estadísticamente significativa con $p = 0.050$ (fig.27).

➤ 24 meses de edad corregida:

La mediana poblacional de PB fue de 16.2 cm (p25-75: 15-17.5 cm), mostrando por grupos en orden decreciente: **grupo A** (FAI) 17 cm (p25-75: 16-18 cm), **grupo C** (FZP) 16.30 cm (p25-75: 15-17.5 cm), **grupo B** (FLCP) 15.5 cm (p25-75: 14.5-16.5 cm) siendo la diferencia entre los grupos **estadísticamente significativa** ($p = 0.006$) (fig.28).

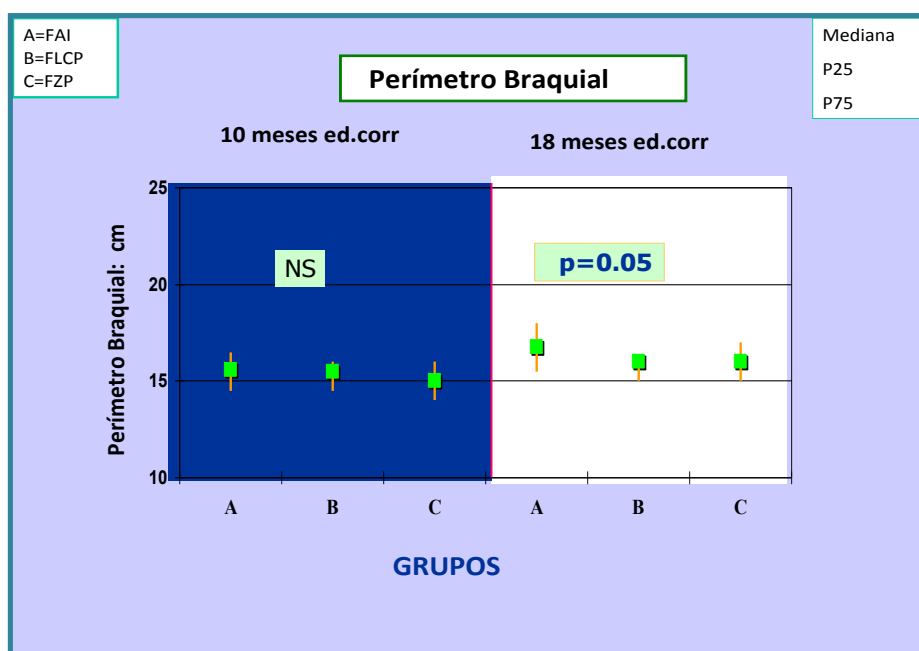


Figura 27: Representación gráfica del Perímetro Braquial a los 10 y 18 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana

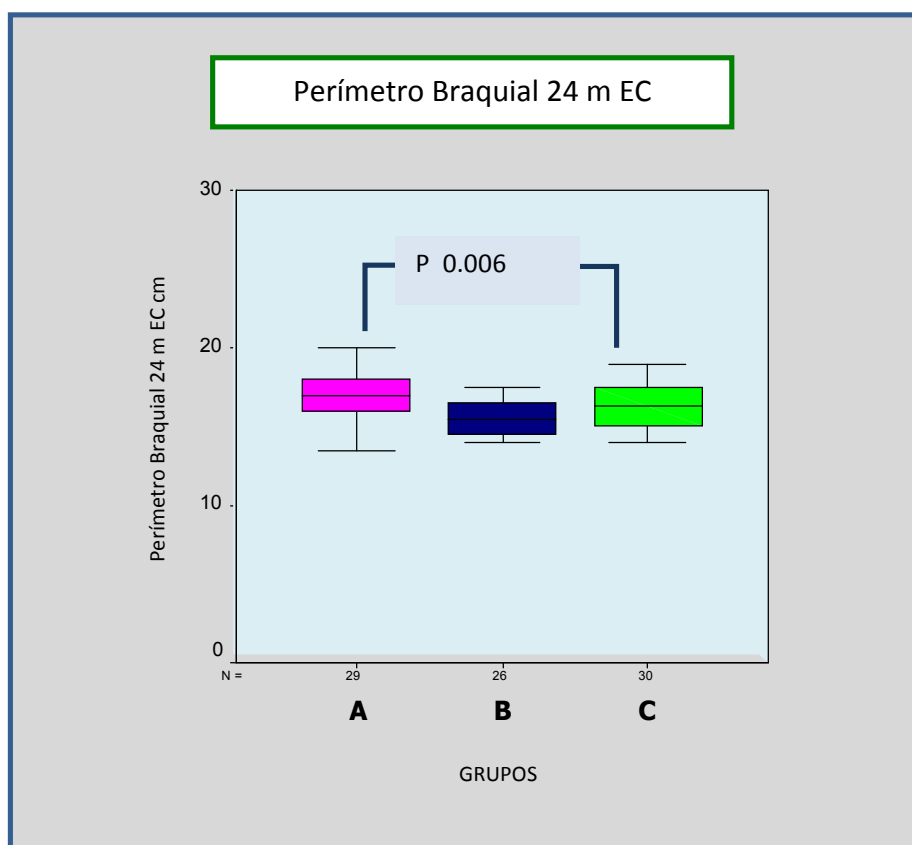


Figura 28: Representación gráfica del Perímetro Braquial a los 24 meses de edad corregida (ed. corr) en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como mediana

6.21 Estudio de la evolución del perímetro braquial en relación a las curvas de crecimiento poblacional

El estudio de la evolución del perímetro braquial (PB) se relacionó con las *curvas de la Fundación Orbegozo (Bilbao)*^{95,98}.

➤ 10 meses de edad corregida:

El estudio de los percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 43 (p25-75: 17.5-77), igualado al **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 43 (p25-75: 20-68, seguido por el **grupo C** (FZP) mediana de percentil 35 (p25-75:12.5-75). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (fig. 29).

El estudio de z-score por grupos fue: mediana de z-score **grupo A** (FAI) -0,190 (p25-75: -0,965-0,795), igualado con el **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0.190 (p25-75: -0,860 /0,470), seguido por el **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,410 (p25/75:-1.300/0.680). No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

➤ 18 meses de edad corregida:

El estudio de los percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 77 (p25-75: 36-95), **grupo B** (FLCP) mediana de percentil 45 (p25-75: 22-70), igualado al **grupo C** (FZP) mediana de percentil 45 (p25-75: 20-78). Las diferencias fueron **estadísticamente significativas (p 0,046)** (fig. 29).

El estudio de z-score por grupos fue: mediana de z-score **grupo A** (FAI) 0,750 (p25-75: -0,370-1,740), **grupo B** (FLCP) mediana de z-score -0.140 (p25-75: -0,790 /0,540), igualado al **grupo C** (FZP) mediana de z-score -0,140 (p25/75: -0,847/0.785). Las diferencias fueron **estadísticamente significativas (p 0,046)**.

➤ 24 meses de edad corregida:

El estudio de los percentiles por grupos fue: **grupo A** (FAI) mediana de percentil 72 (p25-75: 48-95), **grupo C** (FZP) mediana de percentil 52 (p25-75: 16-85.7), **grupo**

B (FLCP) mediana de percentil 26 (p25-75: 8-55). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (**p 0,03**) (fig. 29).

El estudio de z-score por grupos fue: mediana de z-score **grupo A (FAI)** 0,610 (p25-75: -0,0450-1,180), **grupo C (FZP)** mediana de z-score 0.050 (p25-75: -1,020 /1,092), **grupo B (FLCP)** mediana de z-score -0,670 (p25/75: -1,482/0.150). Las diferencias fueron estadísticamente significativas (**p 0,03**).

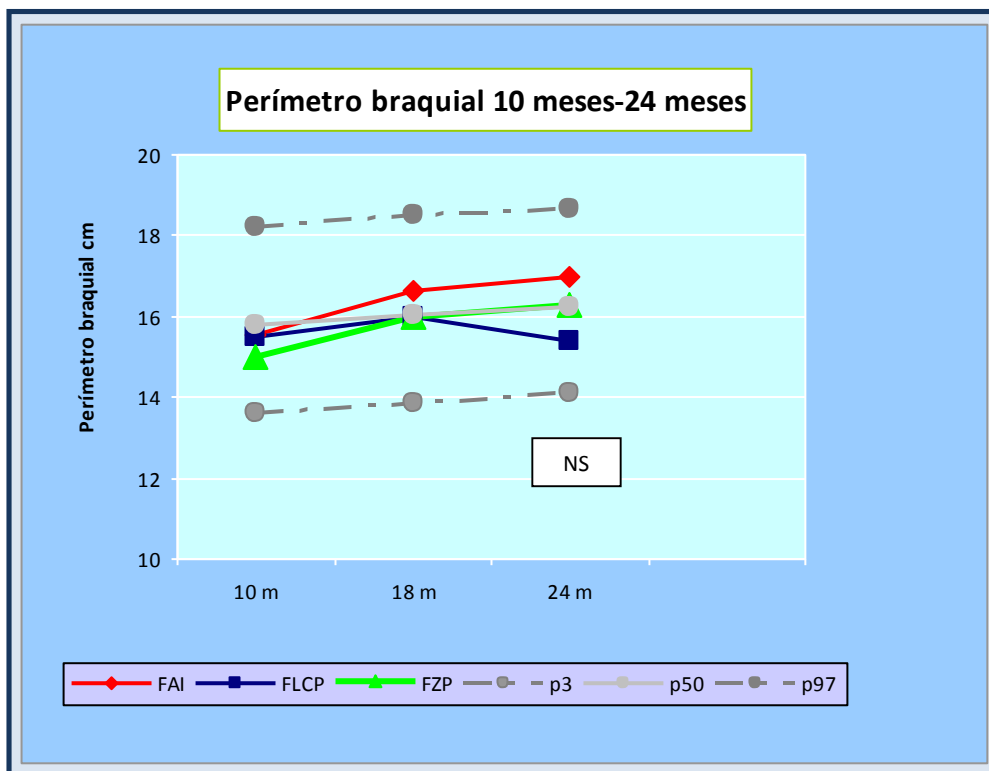


Figura 29: Representación gráfica de la evolución del Perímetro Braquial desde los 10 a los 24 meses de edad corregida en los tres grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada como curva en relación a los percentiles de las curvas de crecimiento de la poblacional normal de la Fundación Orbegozo (Bilbao).^{95,98}

6.22 Estudio del momento del crecimiento recuperador o “catch-up growth”.

Se llama “catch-up growth” o “crecimiento recuperado” a la situación en la cual los niños con retraso de crecimiento presentan un crecimiento acelerado que logra situarlos dentro de los percentiles de crecimiento de los niños normales de la misma edad cronológica. Para ello hablaremos en días de edad corregida a la cual los niños alcanzan el percentil 10 de su edad cronológica para un parámetro dado, es decir se introducen en el p10 de las curvas de crecimiento normal tanto para el peso, como la longitud y el perímetro cefálico. El orden en que se logró el catch up fue en primer lugar el perímetro cefálico, seguido del peso y finalmente la longitud.

➤ Estudio del catch-up de perímetro cefálico (PC):

Fue el parámetro para el que se consiguió el catch up más temprano, siendo la mediana poblacional de 76 días (2.5 meses) (p25/75: 34/128 días). En el estudio por grupos se observó por orden de prontitud: **grupo C** (FZP) mediana 43 días (p25/75: 27.5/117 días), **grupo B** (FLCP) mediana 81 días (p25/75: 23/144 días), **grupo A** (FAI) mediana 92 días (p25/75: 68.5/112 días). A pesar de estas evidentes diferencias los resultados no fueron estadísticamente significativos (fig. 30).

➤ Estudio del catch-up de peso:

Fue el segundo parámetro en el que se consiguió el catch-up a una edad más temprana. La mediana poblacional fue de 129 días (hacia los 4 meses de edad corregida) (p25/75: 66.5/264.5 días). En el estudio por grupos se observó: **grupo B** (FLCP) mediana 98 días (p25/75: 60/183 días), **grupo A** (FAI) mediana 164 días (p25/75: 86/420 días), **grupo C** (FZP) mediana 186 días (p25/75: 68/255). Se observó una considerable aunque no significativa diferencia entre los grupos (fig.30).

➤ **Estudio del catch-up de longitud:**

Fue el último parámetro en el que se logró el catch up. La mediana poblacional fue de 160 días (alrededor de 5 meses de edad corregida) (p25/75: 96.5/296 días). El estudio por grupos por orden de prontitud fue: **grupo C** (FZP) 137 días (p25/75: 88/216 días), **grupo B** (FLCP) 157 días (p25/75: 93/312 días), **grupo A** (FAI) 190 días (p25/75: 124/299 días). No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (fig.30).

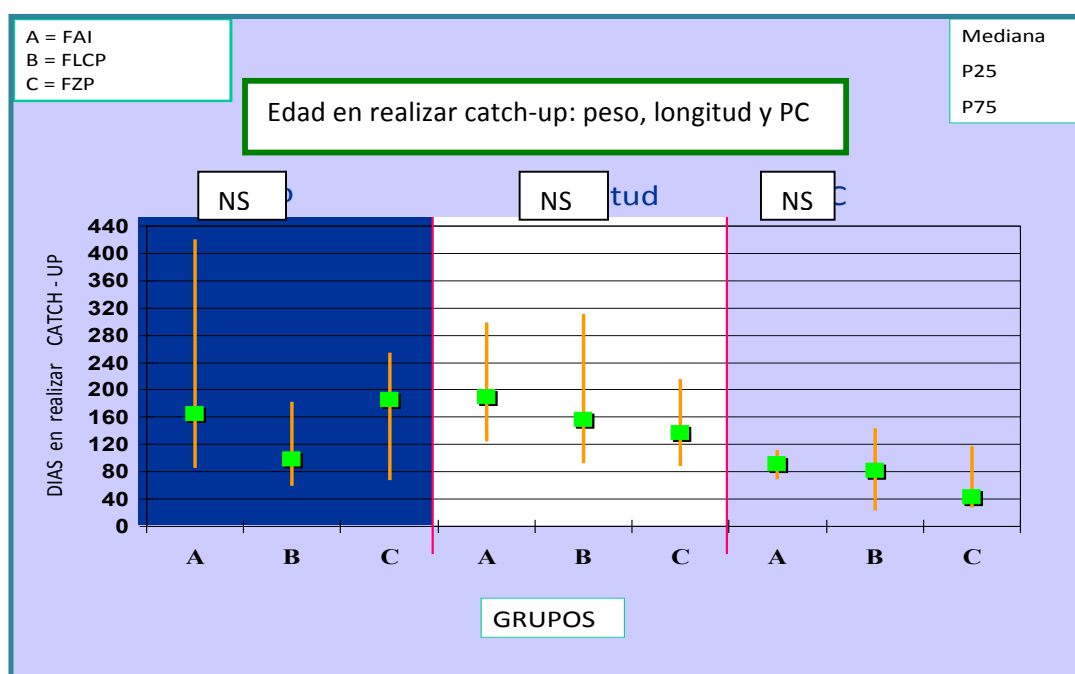


Figura 30: Representación gráfica del catch-up de crecimiento en el peso, longitud y PC por grupos (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresada en días.

6.23 Estudio del porcentaje de niños que realizan el catch-up antes de los 3 meses de edad corregida.

Cuando estudiamos el porcentaje de niños que alcanzaron el p10 (catch-up) de perímetro cefálico, de peso y de talla, antes de los 3 meses de edad corregida observamos:

➤ **Estudio del catch-up de Perímetro Cefálico:**

Observamos una mejor evolución para el **grupo C** (FZP) cuyos niños lograron el catch-up de perímetro cefálico en un 78.4%, mientras los niños del **grupo B** (FLCP) lo consiguieron en un 44.4 % y los del **grupo A** (FAI) en un 30.4%. Las diferencias entre los grupos fue **estadísticamente significativa** ($p=0.016$) (fig. 31).

➤ **Estudio del catch-up de peso:**

Observamos una mejor evolución en el **grupo B** (FLCP) ya que los niños incluidos en este grupo alcanzaron el catch up de peso antes de los 3 meses en un 47.1%, mientras los niños del **grupo A** (FAI) lo consiguieron en un 27.3% y los del **grupo C** (FZP) lo hicieron en un 25%. Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas (fig.31).

➤ **Estudio del catch-up de longitud:**

Observamos una mejor evolución para el **grupo C** (FZP) ya que los niños incluidos en este grupo alcanzaron el catch-up de longitud antes de los 3 meses de edad corregida en un 43.8 %, mientras que en el **grupo B** (FLCP) lo lograron en un 23.5% y en el **grupo A** (FAI) en un 14.3%. Las diferencias entre los grupos fueron **estadísticamente significativas** ($p = 0.048$) (fig.31).

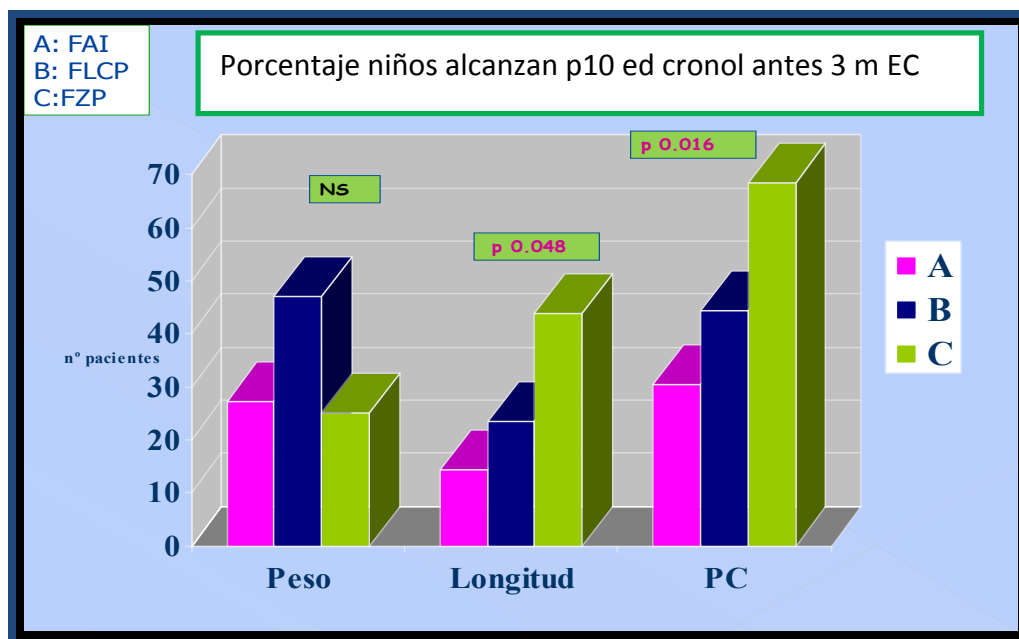


Figura 31: Representación del porcentaje de niños que alcanzan el P-10 de edad cronológica antes de los 3 meses de edad corregida según grupos (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus)

6.24 Estudio de ingesta de nutrientes

Los niños del estudio recibieron la fórmula asignada según grupo de randomización y fueron alimentados ad libitum. El periodo de estudio de las ingestas abarcó desde la randomización hasta los 3 meses de edad corregida, periodo en el que la alimentación fue exclusivamente láctea y por tanto controlamos que otros nutrientes no influyeran en los resultados del estudio. Otros alimentos (beikost o alimentación complementaria) como cereales, carnes, verduras y frutas fueron introducidos a partir de los 5-7 meses de edad cronológica según el grupo de edad gestacional (a los 5 meses los mayores de 32 semanas, a los 6 meses entre 28-32 semanas y a los 7 meses los menores de 28 semanas) siguiendo un protocolo de alimentación establecido elaborado para el estudio (ver anexos). También se estableció un orden de introducción de alimentos: primero se introdujeron los cereales (5 meses de edad cronológica), luego la fruta (5.5 meses de edad cronológica) y finalmente la carne con verduras (6 meses de edad cronológica), con los ajustes referidos según grupo de edad gestacional. Este protocolo de alimentación complementaria fue informado a los padres de forma oral y escrita, así como al pediatra responsable del niño mediante una documentación escrita enviada por correo para favorecer su cumplimiento.

6.24.1 Periodo desde el alta hasta la randomización.

En este periodo los tres grupos estuvieron recibiendo fórmula de prematuros (fórmula “prem”).

➤ Estudio del volumen de leche ingerida ad libitum:

Los 3 grupos presentaron un elevado volumen de leche ingerido ad libitum por día, con mediana de leche ingerida de 189 ml/kg/día (p25/75: 168/225 ml /kg /día). En el estudio por grupos los resultados por orden decreciente fueron: **grupo A** (FAI) mediana 195 ml/Kg/día (p25/75: 165/226 ml/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 189.5 ml/kg/día (p25/75: 178/238 ml/kg/día), **grupo C** (FZP) mediana 181.5 ml/kg/día (p25/75: 168/204 ml/kg/día), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 32).

➤ Estudio de la cantidad de calorías ingeridas ad libitum:

El cálculo de calorías ingeridas mostró una mediana poblacional de 151,2 Kcal/kg/día (p25/75: 134/180 Kcal/kg/día). En el estudio por grupos se observó por orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 156 Kcal/kg/día (p25/75: 132/180 Kcal/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 151.6 kcal/kg/día (p25/75: 142/190 Kcal/kg/día), **grupo C** (FZP) mediana 145,2 Kcal/kg/día (p25/75: 134/163 Kcal/kg/día), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.32).

➤ Estudio de la cantidad de proteínas ingeridas ad libitum:

El cálculo de proteínas ingeridas por los niños mostró una mediana poblacional de 4.54 g/Kg/día (p25/75: 4/5.4 g/Kg/día). El estudio por grupos mostró resultados muy similares entre ellos, siendo éstos por orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 4.68 g/kg/día (p25/75: 3.96/5.42 g/Kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 4.55 g/kg/día (p25/75: 4.26/5.70 g/Kg/día), **grupo C** (FZP) mediana 4.36 g/kg/día (p25/75: 4/4.90 g/Kg/día), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.33).

➤ **Estudio de la cantidad de zinc ingerida ad libitum:**

El cálculo del zinc ingerido por los niños mostró una mediana poblacional de 1.6 mg/kg/día (p25/75: 1.5/1.9 mg/kg/día). El estudio por grupos mostró por orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 1.7 mg/kg/día (p25/75: 1.4/1.9 mg/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 1.6 mg/kg/día (p25/75: 1.5/2.1 mg/kg/día), **grupo C** (FZP) mediana 1.58 mg/kg/día (p25/75: 1.5/1.8 mg/kg/día), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (fig. 33).

➤ **Estudio de la cantidad de calcio ingerida ad libitum:**

El cálculo del calcio ingerido por los niños mostró una mediana poblacional de 235 mg/kg/día (p25/75: 208/280 mg/kg/día). En el estudio por grupos se observó por orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 242 mg/kg/día (p25/75: 205/280 mg/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 235 mg/kg/día (p25/75: 220/295 mg/kg/día), **grupo C** (FZP) mediana 225 mg/kg/día (p25/75: 208/253 mg/kg/día) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.33) .

➤ **Estudio de la cantidad de fósforo ingerida ad libitum:**

El cálculo del Fósforo ingerido por los niños mostró una mediana poblacional de 118 mg/kg/día (p25/75: 105/141 mg/kg/día). El estudio por grupos mostró por orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 122 mg/kg/día (p25/75: 103/142 mg/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 118 mg/kg/día (p25/75: 111/149 mg/kg/día), **grupo C** (FZP) mediana 113 mg/kg/día (p25/75: 105/128 mg/kg/día), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.33) .

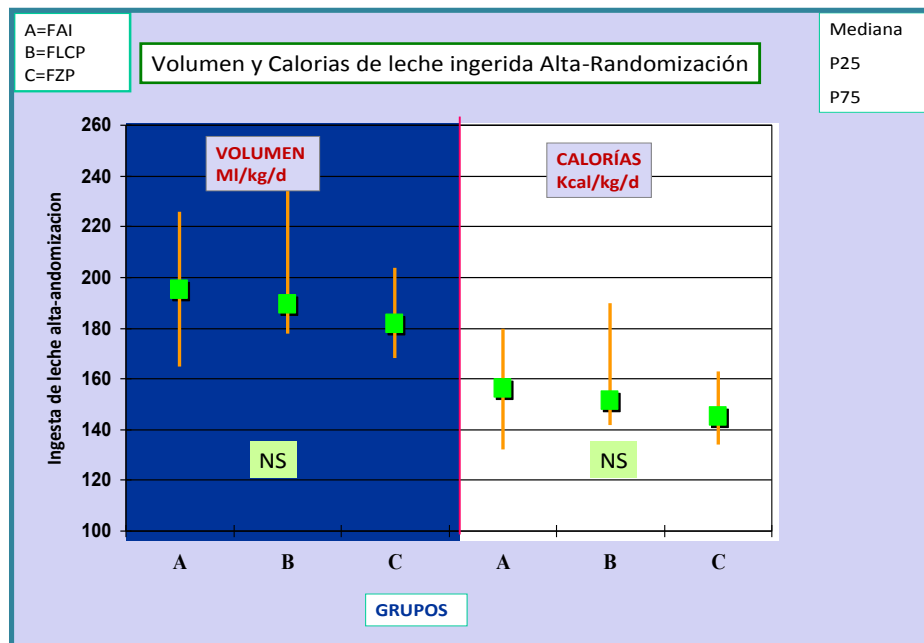


Fig. 32: Representación gráfica del volumen de leche y calorías ingeridos por los niños según grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) en el periodo inicial tras el alta hasta la randomización (edad aproximada del término equivalente) expresada como mediana. NS: no estadísticamente significativo.

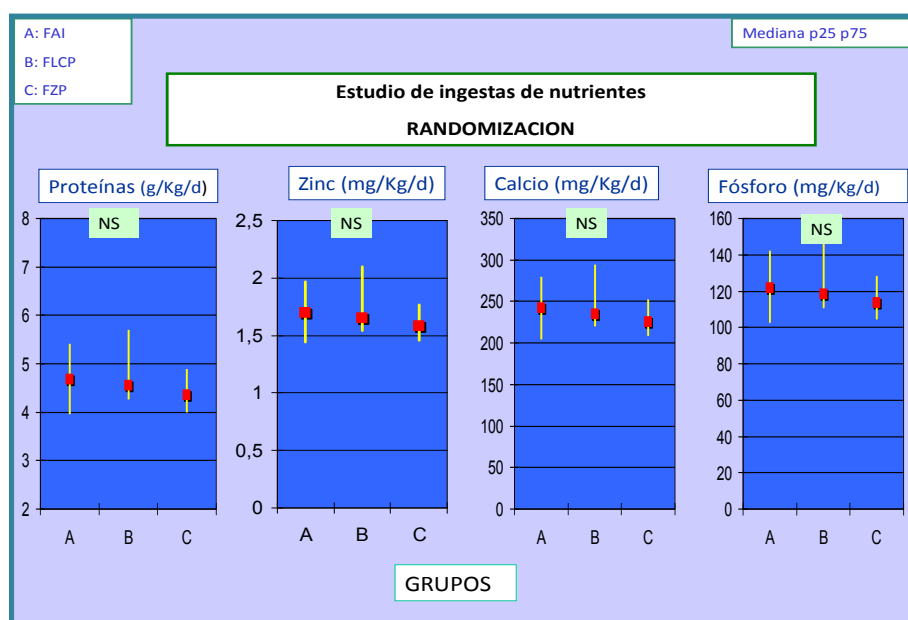


Fig. 33: Representación gráfica de la cantidad de proteínas, zinc, calcio y fósforo ingerido por los niños según grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) en el periodo inicial tras el alta hasta la randomización (edad aproximada del término equivalente) expresada como mediana. NS: no estadísticamente significativo.

6.24.2 Periodo desde la randomización hasta los 3 meses de edad corregida.

Tras la randomización fueron introducidas las 3 fórmulas de estudio y estos fueron los resultados obtenidos:

➤ **Estudio del volumen de leche ingerida “ad libitum”:**

La mediana poblacional de volumen de leche ingerida fue de 123 ml/kg/día (p25/75: 110/150 ml/kg/día). En el estudio por grupos por orden decreciente los resultados fueron: **grupo A** (FAI) mediana 133 ml/kg/día (p25/75: 115/149 ml/kg/día), **grupo C** (FZP) mediana 121.5 ml/kg/día (p25/75: 111/159 ml/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 116 ml/kg/día (p25/75: 106/142 ml/kg/día) sin diferencias significativas entre ellos (fig.34).

➤ **Estudio de la cantidad de calorías ingeridas “ad libitum”:**

La mediana poblacional de calorías ingeridas de 90 Kcal/Kg/día (p 25/75: 78.7/105 Kcal/Kg/día). El estudio por grupos en orden decreciente mostró: **grupo C** (FZP) mediana 91.1 kcal/kg/día (p25/75: 83/119 Kcal/Kg/día), **grupo A** (FAI) mediana 89.1 kcal/kg/día (p25/75: 77/100 Kca/Kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 85.8 kcal/kg/día (p25/75: 78/104.7 Kcal/Kg/día), sin deferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.34).

➤ **Estudio de la cantidad de proteínas ingeridas “ad libitum”:**

La mediana poblacional de proteínas ingeridas fue de 2.1 g/kg/día (p25/75: 1.85/2.52 gr/kg/día).El estudio por grupos mostró claras diferencias siendo los resultados por orden decreciente: **grupo C** (FZP) mediana 2.37 g/kg/día (p25/75: 2.15-3.10 g/kg /día), **grupo B** (FLCP) mediana 1.97 g/kg/día (p25/75: 1.79/2.41 g/kg/día), **grupo A** (FAI) mediana 1.86 g/kg/día (p25/75: 1.61/2.1 g/kg/día) **con diferencias estadísticamente significativas entre ellos (p =0.000)** (fig.35).

➤ **Estudio de la cantidad de zinc ingerida “ad libitum”:**

La mediana poblacional de ingesta de zinc fue de 1.06 mg/kg/día (p25/75: 0.81/1.71). El estudio por grupos mostró en orden decreciente : **grupo C** (FZP) mediana 1.82 mg/kg/día (p25/75: 1.66/2.38 mg/kg/día), **grupo A** (FAI) mediana 0.93 mg/kg/día (p25/75: 0.81-1.04 mg/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 0.81 mg/kg/día (p25/75: 0.74-0.99 mg/kg/día) **siendo las diferencias estadísticamente significativas (p = 0.000)** (fig.35).

➤ **Estudio de la cantidad de calcio ingerida “ad libitum”:**

La mediana poblacional de ingesta de calcio por los niños fue de 110.2 mg/kg/día (p25/75: 91/127 mg/kg/día). El estudio por grupos en orden decreciente mostró los siguientes resultados: **grupo C** (FZP) mediana 127.6 mg/kg/día (p25/75: 116/167 mg/kg/día), **grupo A** (FAI) mediana 107.7 mg/kg/día (p25/75: 93/121 mg/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 85.8 mg/kg/día (p25/75: 78/105 mg/kg/día) **con diferencias estadísticamente significativas entre ellos (p=0.000)** (fig.35).

➤ **Estudio de la cantidad de fósforo ingerida “ad libitum”:**

La mediana poblacional de ingesta de fósforo por los niños fue de 58.8 mg/kg/día (p25/75: 46/70 mg/kg/día). En el estudio por grupos se observó por orden decreciente: **grupo C** (FZP) mediana 73 mg/kg/día (p25/75: 66/95 mg/kg/día), **grupo A** (FAI) mediana 53 mg/kg/día (p25/75: 46/60 mg/kg/día), **grupo B** (FLCP) mediana 44 mg/kg/día (p25/75: 40/54 mg/kg/día) **con resultados estadísticamente significativos (p =0.000)** (fig. 35).

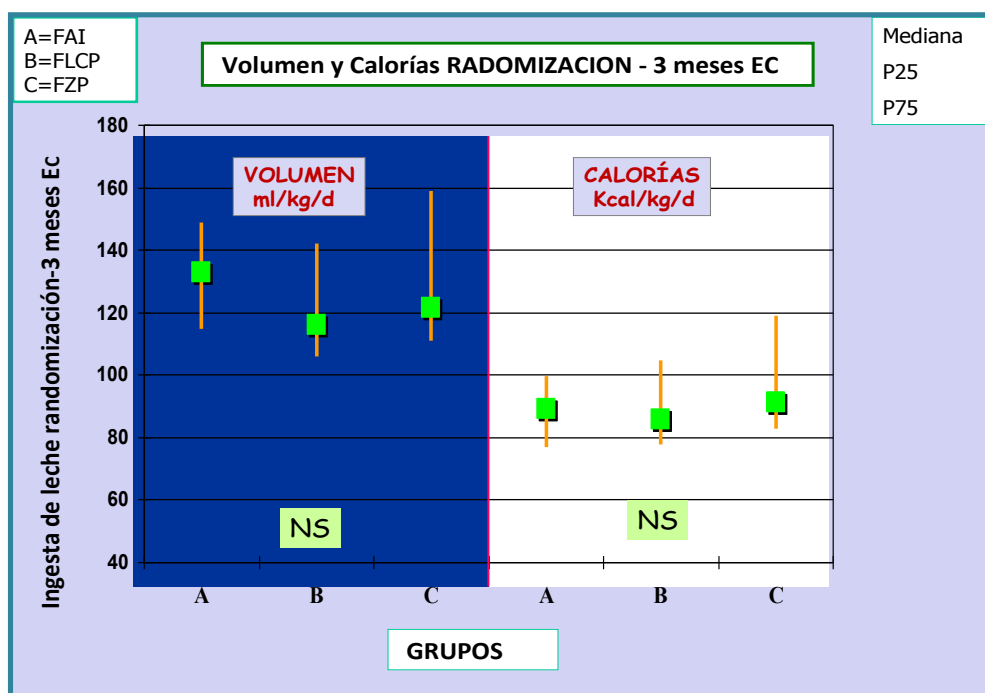


Fig. 34: Representación gráfica del volumen de leche y calorías ingeridos por los niños según grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) en el periodo desde la randomización (edad aproximada del término equivalente) hasta los 3 meses de edad corregida expresado como mediana. NS: no estadísticamente significativo.

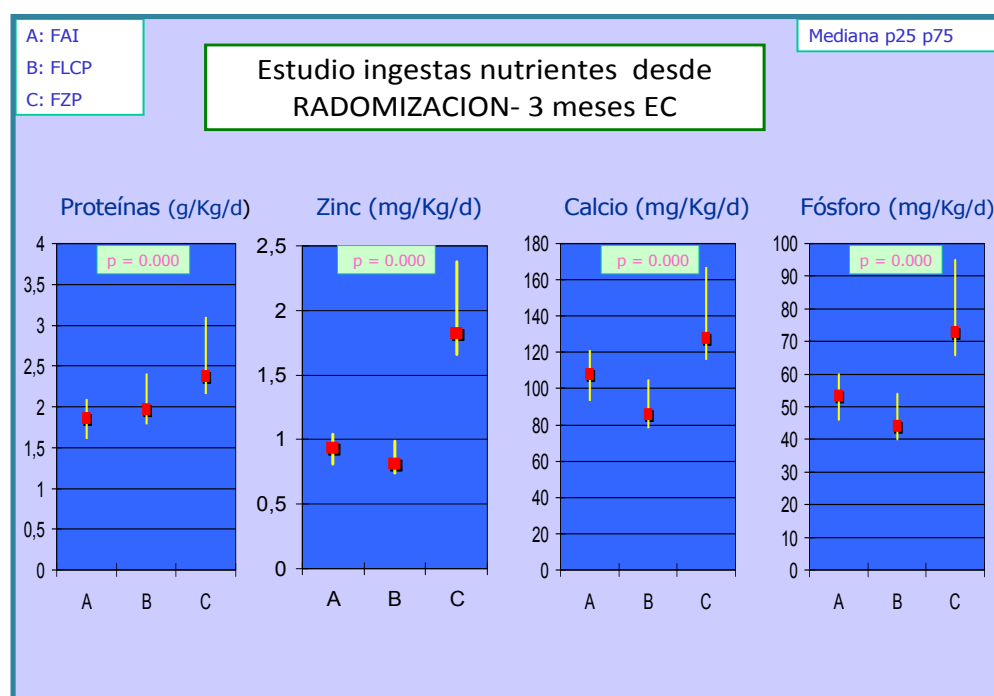


Fig. 35: Representación gráfica de la cantidad de proteínas, zinc, calcio y fósforo ingerido por los niños según grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) en el periodo desde la randomización (edad aproximada del término equivalente) hasta los 3 meses de edad corregida expresada como mediana.

6.24.3 Estudio de la ingesta de nutrientes en función de que alcancen o no el catch up de longitud a los 3 meses.

Cuando estudiamos la ingesta de los nutrientes en los niños que alcanzaron el catch-up de longitud antes de los 3 meses de edad corregida, observamos que los niños que realizaron el catch-up de forma más temprana ingirieron mayor cantidad de proteínas y fósforo (aunque con diferencias no estadísticamente significativas) y mayor cantidad de zinc (diferencia casi significativa $p=0.07$) que los niños que no lo alcanzaron en ese periodo temprano (fig.36). La comparación entre el grupo de catch-up antes y catch-up después de los 3 meses respecto a los nutrientes ingeridos objetivó los siguientes resultados respectivamente: relación de proteínas (> 2.11 vs < 2.06 g/kg/d), fósforo (59.2 vs 55.6 mg/kg/d) y zinc (0.9 vs 0.69 mg/kg/d). La mayor potencia sobre el crecimiento longitudinal y de PC se observó con la ingesta de zinc ($p=0.07$).

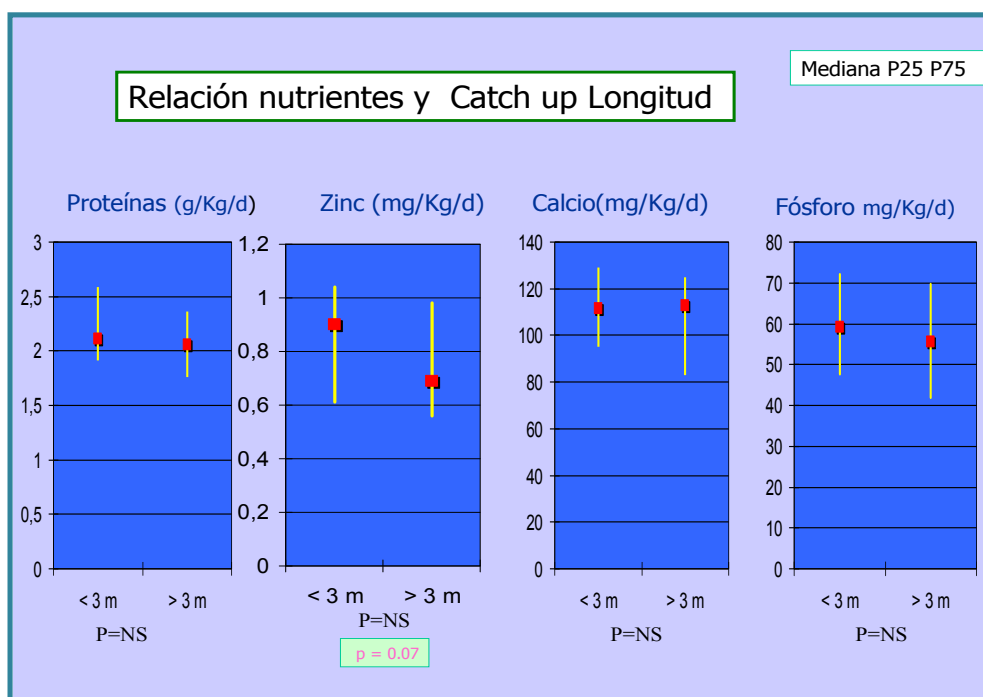


Figura 36: Representación gráfica de la relación entre ingesta de nutrientes (proteínas, calcio, fósforo y zinc) y el periodo de tiempo (antes o después de los 3 meses) en hacer el catch-up de talla para toda la población de estudio expresado como mediana. NS: Diferencias no estadísticamente significativas

5.25 Estudio valores biológicos

5.25.1 Albúmina:

Analizamos los valores de albúmina a los 3 y 6 meses. Los valores que obtuvimos estuvieron dentro de intervalo de normalidad y fueron muy similares en los 3 grupos, mostrando un leve incremento en los valores a los 3 y a los 6 meses.

➤ Estudio en la randomización:

En el momento de la randomización la mediana poblacional fue de 3680 mg/dl (p25/75: 3437/3840 mg/dl). El estudio por grupos por orden decreciente fue: **grupo A** (FAI) mediana 3750 mg/dl (p25/75: 3640/3865 mg/dl), **grupo C** (FZP) mediana 3675 mg/dl (p25/75: 3560/3784 mg/dl), **grupo B** (FLCP) mediana 3700 mg/dl (p25/75: 3585/3820 mg/dl) sin diferencias significativas entre ellos (fig. 37).

➤ Estudio a los 3 meses de edad corregida

A los 3 meses de edad corregida la mediana poblacional fue de 4040 mg/dl (p25/75: 3900/4310 mg/dl). El estudio por grupos mostró por orden decreciente: **grupo C** (FZP) mediana 4105 mg/dl (p25/75: 3945/4320 mg/dl), **grupo A** (FAI) mediana 4030 mg/dl (p25/75: 3875/4405 mg/dl), **grupo B** (FLCP) 3950 mg/dl (p25/75: 3700/4200 mg/dl) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 37).

➤ Estudio a los 6 meses de edad corregida:

A los 6 meses de edad corregida la mediana poblacional fue 4170 mg/dl (p25/75: 3980/4490 mg/dl). El estudio por grupos mostró: **grupo A** (FAI) mediana 4250 mg/dl (p25/75: 4010/4490 mg/dl), **grupo C** (FZP) mediana 4175 mg/dl (p25/75: 3980/4370 mg/dl), **grupo B** (FLCP) mediana 4145 mg/dl (p25/75: 3970/4325 mg/dl), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 37).

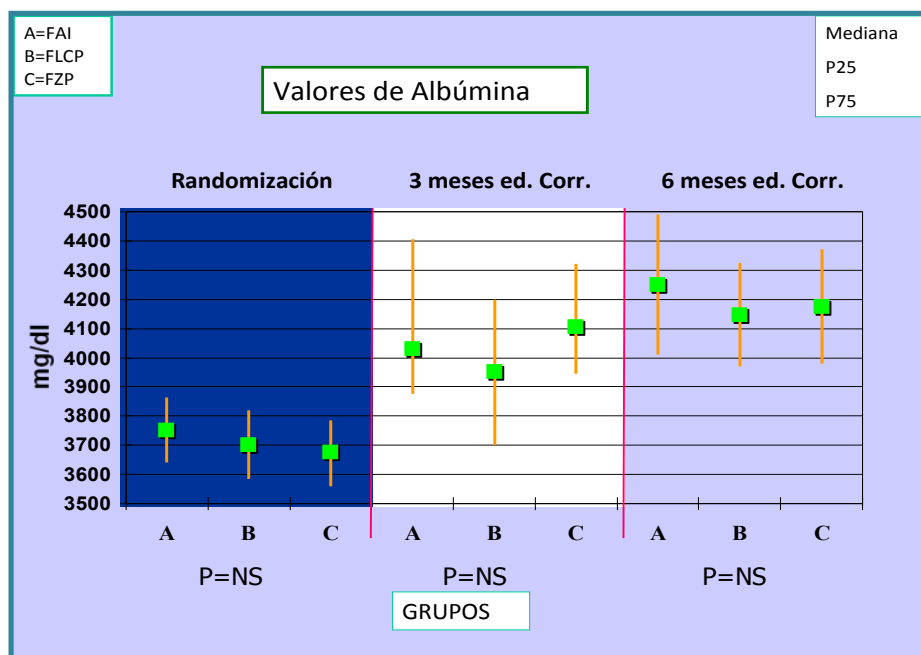


Figura 37: Representación gráfica de los valores de albúmina (mg/dl) a los 3 y 6 meses de edad corregida (ed. corr.) según grupo de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresado como mediana. NS: Diferencias no estadísticamente significativas

5.25.2 Prealbúmina:

Analizamos los valores de prealbúmina en el momento de la randomización y a los 6 meses de edad corregida. Los valores que obtuvimos estuvieron dentro del intervalo de normalidad y muy similares en los 3 grupos, mostrando un considerable incremento de los mismos a los 6 meses, aunque las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

➤ Estudio en la randomización.

En el momento de la randomización los valores obtenidos mostraron una mediana poblacional de 13 mg/dl (p25/75: 11/15 mg/dl). El estudio por grupos mostró por orden decreciente: **grupo A** (FAI) mediana 14 mg/dl (p25/75: 12/18 mg/dl), **grupo B** (FLCP) mediana 14 mg/dl (p 25/75: 11/15 mg/dl), **grupo C** mediana 12 mg/dl (p25/75: 10.5/15 mg/dl) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 38).

Cuando se estratificaron los valores de prealbúmina en función del peso (mayores vs menores de 1000 g), los niños mayores de 1000 g presentaron una mediana de prealbúmina de 13.5 mg/dl (p25/75: 11/16 mg/dl) mientras los niños menores de 1000 g presentaron una mediana de 12 mg/ml (p25/75: 10/25 mg/dl), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

➤ Estudio a los 6 meses de edad corregida:

A los 6 meses de edad corregida los valores obtenidos mostraron una mediana poblacional de 20 mg/dl (p25/75: 18/21.5 mg/dl). El estudio por grupos mostró valores muy similares entre ellos, siendo los resultados por orden decreciente : **grupo A** (FAI) mediana 20 mg/dl (p25/75: 19/22 mg/dl), **grupo C** (FZP) mediana 20 mg/dl (p25/75: 18/22 mg/dl), **grupo B** (FLCP) mediana 19 mg/dl (p25/75: 17/20 mg/dl), sin diferencias estadísticamente significativas (fig. 38).

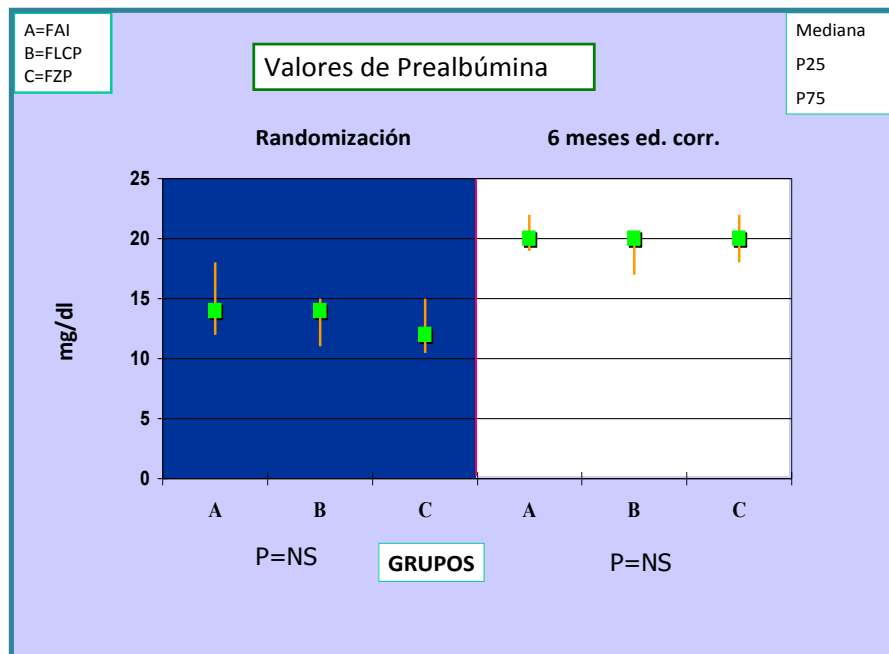


Fig. 38: Representación gráfica de los valores de prealbúmina (mg/dl) en la randomización y a los 6 meses de edad corregida (ed. corr.) según grupo de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresado como mediana. NS: Diferencias no estadísticamente significativas.

5.25.3 Nitrógeno ureico corregido (BUNc):

El nitrógeno ureico corregido (BUNc) es un parámetro bioquímico que traduce la idoneidad del aporte proteico de la dieta ingerida, utilizándose como indicador de buena calidad nutricional. Inicialmente fue diseñado para evaluar la idoneidad de las proteínas ingeridas con la leche materna y así ayudar a valorar la indicación de suplementar la leche materna con los productos fortificadores. Los valores normales de BUNc en los niños alimentados con leche materna son de **9-12**.

El BUNc se calcula a partir del BUN (Urea /2.14) según la fórmula siguiente:

$$\text{BUN CORREGIDO} = \text{BUN} \times 0.5 / \text{creatinina}$$

➤ Estudio en la randomización:

La mediana poblacional de BUNc en este momento fue 34.5 (p25/75: 27.3/41.5). El estudio por grupos por orden decreciente mostró los siguientes resultados: **grupo A** (FAI) mediana 38.5 (p25/75: 29.6/46.7), **grupo C** (FZP) mediana 35 (p25/75: 27.3/40.9), **grupo B** (FLCP) mediana 31.5 (p25/75: 25/37.4) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 39).

➤ Estudio a los 3 meses edad corregida:

A los 3 meses de edad corregida la mediana poblacional de BUNc fue de 23.4 (p25/75: 17.5/27.45). El estudio por grupos por orden decreciente mostró los siguientes resultados: **grupo C** (FZP) mediana 24.1 (p25/75: 17.5/29.8), **grupo B** (FLCP) mediana 23.4 (p25/75: 19.1/26.9), **grupo A** (FAI) mediana 20.4 (p25/75: 15.2/25.7) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 39).

➤ Estudio a los 6 meses de edad corregida

A los 6 meses de edad corregida la mediana poblacional de BUNc fue de 25.7 (p25/75: 17.9/31.54). El estudio por grupos por orden decreciente mostró los siguientes resultados: **grupo C** (FZP) mediana 26.5 (p25/75: 21.4/34.5), **grupo A** (FAI) mediana 25.1 (p25/75: 17.9/31.5), **grupo B** (FLCP) mediana 25.12 (p25/75: 21/30.4), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.39).

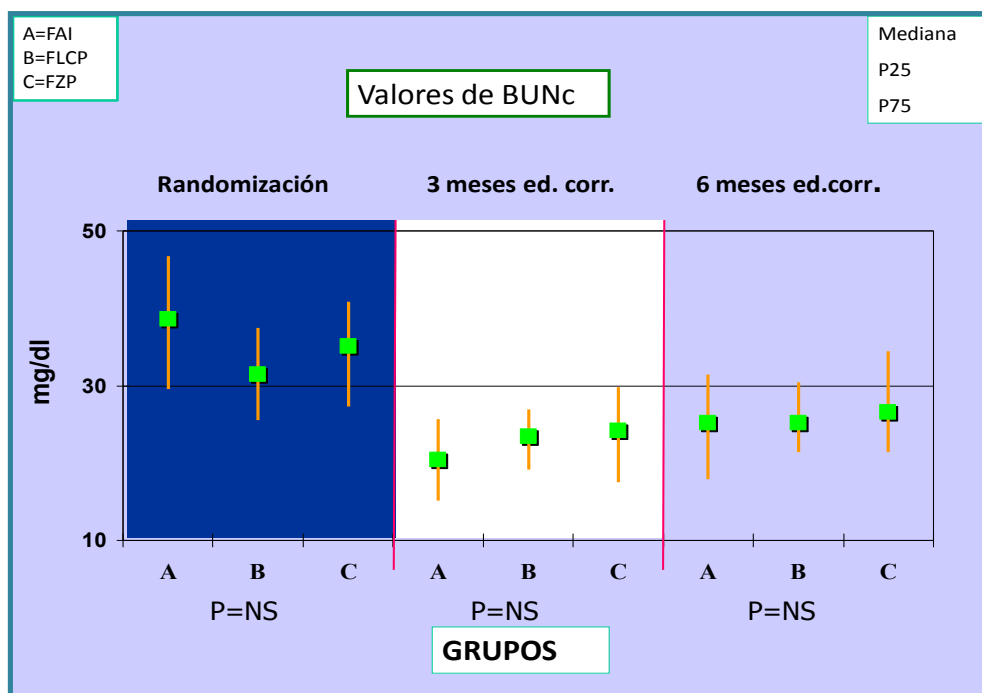


Figura 39: Representación gráfica de los valores de Nitrógeno ureico corregido (BUNc (mg/dl) a la randomización, y a los 3 y 6 meses, de edad corregida (ed. corr.) según grupo de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresado como mediana. NS: Diferencias no estadísticamente significativas.

5.25.4 Hemoglobina:

La hemoglobina fue analizada a los 3 y 6 meses de edad corregida mostrando valores dentro de límites normales y homogéneos entre los grupos.

➤ **Estudio en la Randomización:**

En el momento de la randomización la mediana poblacional fue de 9.9 g/dl (p25/75: 9.1/10.8 g/dl). Los resultados por grupos en orden decreciente fueron: **grupo C** (FZP) mediana de 10.1 g/dl (p25/75: 9.7/10.7 g/dl), **grupo A** (FAI) mediana 9.9 g/dl (p25/75: 9.6/10.3 g/dl), **grupo B** (FLCP) mediana 9.8 g/dl (p25/75: 9.5/10.1 g/dl) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.40).

➤ **Estudio a los 3 meses de edad corregida:**

A los 3 meses de edad corregida la mediana poblacional de hemoglobina fue de 12.3 g/dl (p25/75: 11.7/12.9 g/dl). Los resultados por grupos por orden decreciente fueron: **grupo C** (FZP) mediana 12.5 gr/dl (p25/75: 11.9/13 g/dl), **grupo A** (FAI) mediana 12.3 g/dl (p25/75: 11.9/12.7 g/dl), **grupo B** (FLCP) mediana 12.2 g/dl (p25/75: 11.6/12.9 g/dl) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.40).

➤ **Estudio a los 6 meses de edad corregida :**

A los 6 meses de edad corregida la mediana poblacional de hemoglobina fue de 12.9 g/dl (p25/75: 12.2/13.7 g/dl). Los resultados por grupos por orden decreciente fueron: **grupo A** (FAI) mediana 13.2 g/dl (p 25/75: 12.4/13.7g/dl), **grupo B** (FLCP) mediana 12.9 g/dl (p25/75: 12.05/13.55 g/dl), **grupo C** (FZP) mediana 12.9 g/dl (p 25/75: 12.05/13.75 g/dl), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.40).

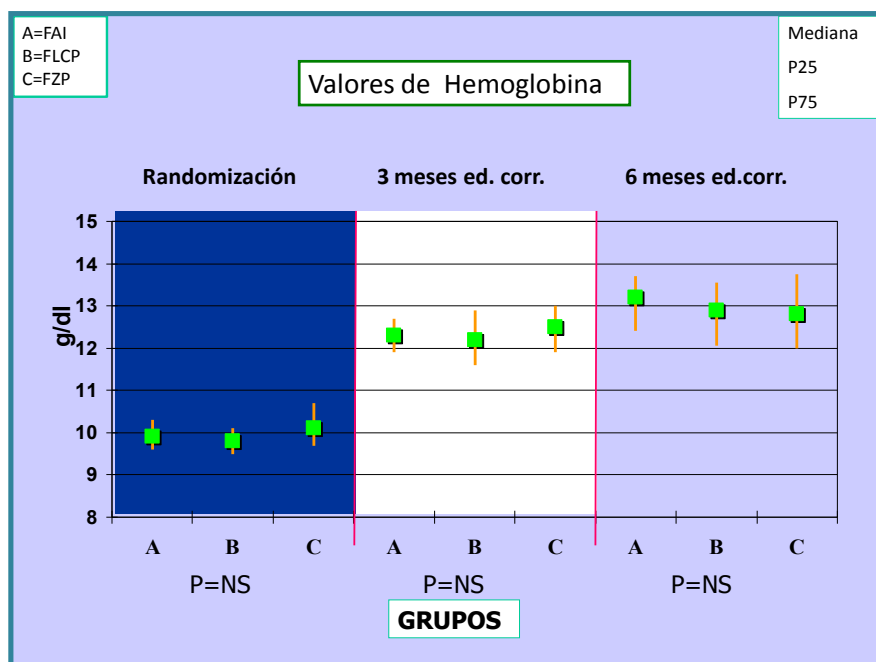


Fig. 40: Representación gráfica de los valores de Hemoglobina (g/dl) a los 3 y 6 meses de edad corregida (ed. corr.) según grupo de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresado como mediana. NS: Diferencias no estadísticamente significativas

5.25.5 Ferritina

Estudiamos la ferritina en el momento de la randomización, a los 3 y a los 6 meses de edad corregida.

➤ Estudio en la randomización :

En el momento de la randomización la mediana poblacional de ferritina fue 46 mg/dl (p25/75: 29/68 mg/dl). Los resultados por grupos por orden decreciente fueron: **grupo B** (FLCP) mediana 54.5 ng/ml (p25/75: 30/63 ng/ml), **grupo A** (FAI) mediana 44.5 ng/ml (p25/75: 30/63 ng/ml), **grupo C** (FZP) mediana 28 ng/ml (p25/75: 23/59 ng/ml). Las diferencias entre los grupos (sobre todo entre el grupo B (FLCP) y grupo C (FZP)) fueron **estadísticamente significativas (p = 0.039)** (fig.41).

➤ Estudio a los 3 meses de edad corregida:

A los 3 meses de edad corregida la mediana poblacional obtenida fue 34 ng/ml (p25/75: 22/51.5 ng/ml). Los resultados por grupos fueron: **grupo B** (FLCP) mediana de 44.5 ng/ml (p25/75: 36/80 ng/ml), **grupo A** (FAI) mediana de 31 ng/ml (p25/75: 20/49 ng/ml), **grupo C** (FZP) mediana de 28 ng/ml (p25/75: 15/35 ng/ml). En este momento las diferencias entre los grupos (sobre todo entre el grupo B (FLCP) y el grupo C (FZP)) siguieron siendo **estadísticamente significativas (p = 0.000)** (fig.41).

➤ Estudio a los 6 meses de edad corregida:

A los 6 meses de edad corregida la mediana poblacional fue de 33 ng/ml (p25/75: 21/52 ng/ml). Los resultados por grupos fueron: **grupo B** (FLCP) 46 ng/ml (p25/75: 36/74 ng/ml), **grupo A** (FAI) 32ng/ml (p25/75: 19/45 ng/ml), **grupo C** (FZP) 23 ng/ml (p25/75: 17/31 ng/ml). Las diferencias entre los grupos (sobre todo entre el grupo B (FLCP) y el grupo C (FZP)) siguieron siendo **estadísticamente significativas (p = 0.000)** (fig.41).

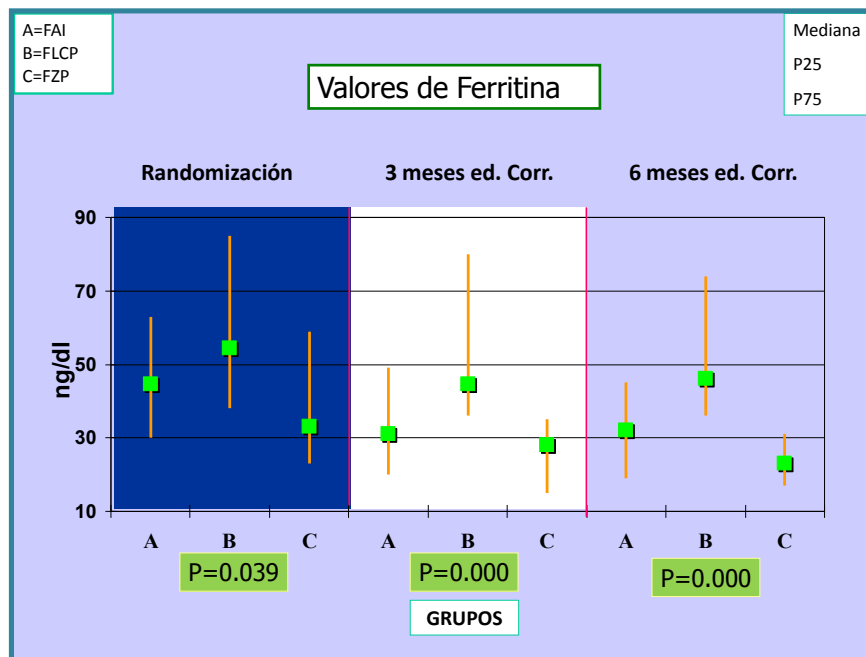


Fig. 41: Representación gráfica de los valores de Ferritina (ng/dl) en la randomización, a los y 3 y a los 6 meses de edad corregida (ed. corr.) según grupo de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresado como mediana.

5.25.6. IGF-I:

Se determinaron los valores de IGF-I en el momento de la randomización y a los 6 meses de edad corregida.

➤ Estudio en la randomización:

En el momento de la randomización la mediana poblacional de IGF-I fue de 98.8 ng/ml (p25/75: 78.5/122 ng/ml). Por estratificación de peso al nacimiento (mayores vs menores de <1000 g), el grupo de mayor peso presentó una mediana poblacional de 100.5 ng/ml (p25/75: 77/124 ng/ml) y el de menor peso una mediana de 94.5 ng/ml (p25/75: 81/114 ng/ml) sin diferencias significativas entre ellos. Los resultados por grupos de intervención por orden decreciente fueron: **grupo A** (FAI) 101 ng/ml (p25/75: 82.5/117 ng/ml), **grupo B** (FLCP) 99 ng/ml (p25/75: 77/125 ng/ml), **grupo C** (FZP) 96.5 ng/ml (p25/75: 79/126 ng/ml) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 42).

➤ Estudio a los 6 meses de edad corregida :

A los 6 meses de edad corregida la mediana poblacional fue de 101.1 ng/ml (p25/75: 77/125 ng/ml). Los valores por grupos en orden decreciente fueron: **grupo A** (FAI) 110.5 ng/ml (p25/75: 84/142 ng/ml), **grupo B** (FLCP) 96.5 ng/ml (p25/75: 78/110 ng/ml), **grupo C** (FZP) 96.5 ng/ml (p25/75: 69/124 ng/ml) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig.42).

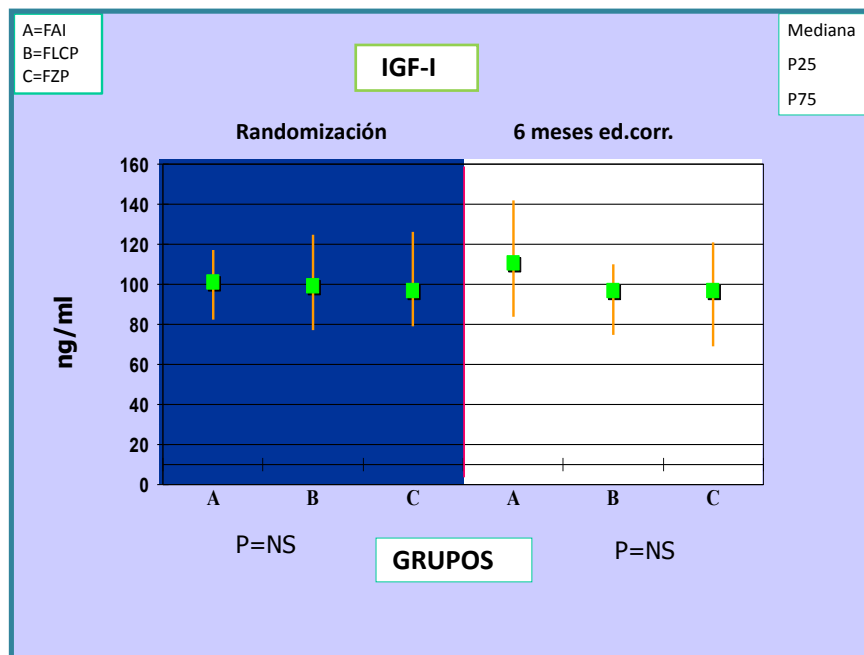


Fig. 42: Representación gráfica de los valores de IGF-I (ng/ml) en la randomización y a los 6 meses de edad corregida (ed. corr.) según grupo de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresado como mediana. NS: Diferencias no estadísticamente significativas

5.25.7 IGFBP-3

Se determinaron los valores de IGFBP-3 en el momento de la randomización y a los 6 meses de edad corregida.

➤ **Estudio en la randomización :**

En el momento de la randomización la mediana poblacional de IGF-BP3 fue 1.51 ng/ml (p25/75: 0.80/1.88 ng/ml). Los resultados por grupos de intervención por orden decreciente fueron: **grupo C** (FZP) 1.68 ng/ml (p25/75: 1.18/2.34 ng/ml), **grupo B** (FLCP) 1.55 ng/ml (p25/75: 0.27/1.81 ng/ml), **grupo A** (FAI) 1.3 ng/ml (p25/75: 0.97/1.5 ng/ml) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 43) .

➤ **Estudio a los 6 meses de edad corregida:**

A los 6 meses de edad corregida la mediana poblacional fue de 2.32 ng/ml (p25/75: 1.87/2.83 ng/ml). Los resultados por grupos de intervención por orden decreciente fueron: **grupo B** (FLCP) 2.47 ng/ml (p25/75: 2.11/2.9 ng/ml), **grupo A** (FAI) 2.45 ng/ml (p25/75: 1.8/3.11 ng/ml), **grupo C** (FZP) 2.05 ng/ml (p25/75: 1.72/2.48 ng/ml), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos (fig. 43).

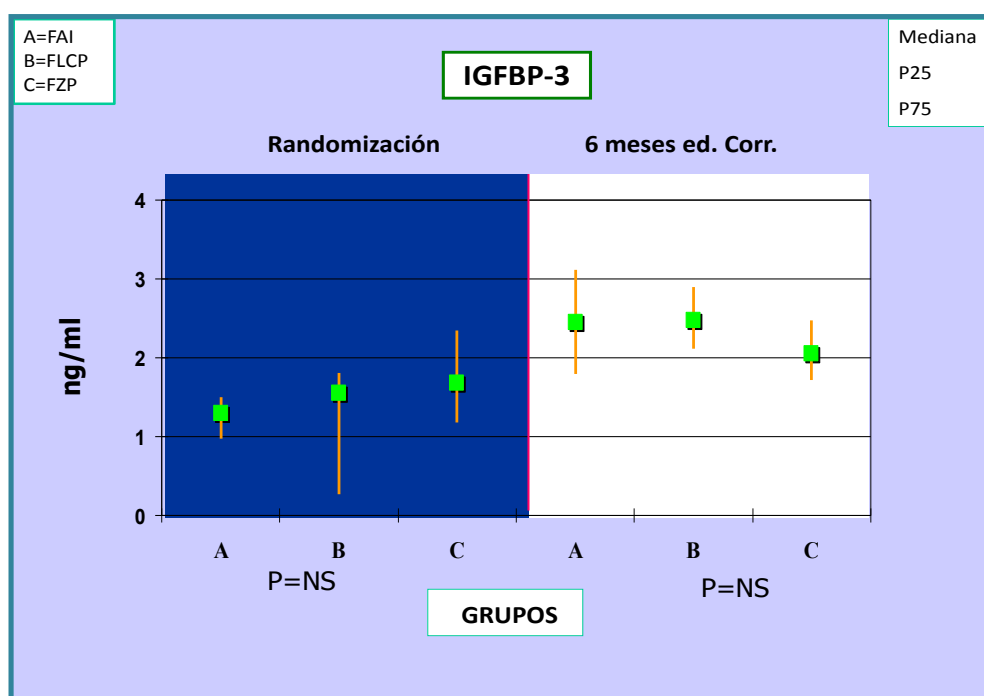


Fig. 43: Representación gráfica de los valores de IGF-BP3 (ng/ml) en la randomización y a los 6 meses de edad corregida (ed. corr.) según grupo de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) expresado como mediana. NS: Diferencias no estadísticamente significativas

5.26. Estudio de coeficiente de desarrollo mental (Índice de Desarrollo Mental -IDM-Test de Bayley)

El estudio del índice de desarrollo mental (IDM) del test de Bayley fue realizado a los 24 meses de edad corregida a un total de 82 niños (n=82). Dicho estudio mostró una mediana poblacional de 100.5 (p25/75: 96/109). En el estudio por grupos por orden decreciente se observó: **grupo C** (FZP) con n= 28 una mediana 102.5 (p25/75: 94.5/107.5), **grupo B** (FLCP) con n= 27 una mediana 101 (p25/75: 97/114.5), **grupo A** (FAI) con n= 27 una mediana 100.5 (p25/75: 96/109), aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas (fig.48). Cuando excluimos los niños menores de 1000 g (n = 14) y se analizan sólo los mayores de 1000 g (n=68) vimos que se mantenían los mismos resultados. Así en el estudio de los mayores de 1000 g por grupos se observó por orden decreciente: **grupo C** (FZP) con n= 25 una mediana 103 (p25/75: 95.5/108), **grupo B** (FLCP) con una n= 22 y una mediana 101.5 (p25/75: 96/117.25), **grupo A** (FET) con una n= 21 y una mediana 100,0 (p 25/75: 94/109). Las diferencias no fueron estadísticamente significativas (p= 0.30).

Se realizó una estratificación por sexo: se valoraron 35 varones (42.7 %) y 47 mujeres (57.3%). Las mujeres presentaron una mediana de índice de desarrollo mental (IDM) de 104 (p25/75: 96/110) mientras los varones obtuvieron una mediana de IDM 100 (p25/75: 96/105), aunque sin significación estadística.

Se estudió la relación entre la edad en realizar el catch-up de perímetro cefálico y el IDM-24 meses de EC. Así se subdividió a la población entre aquellos que realizaron un catch-up de PC antes o después de los 3 meses. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en su CD a los 24 meses de EC.

En la figura siguiente se muestran los resultados de IDM-Test de Bayley realizado a la población de estudio a los 24 meses de edad corregida (fig.44).

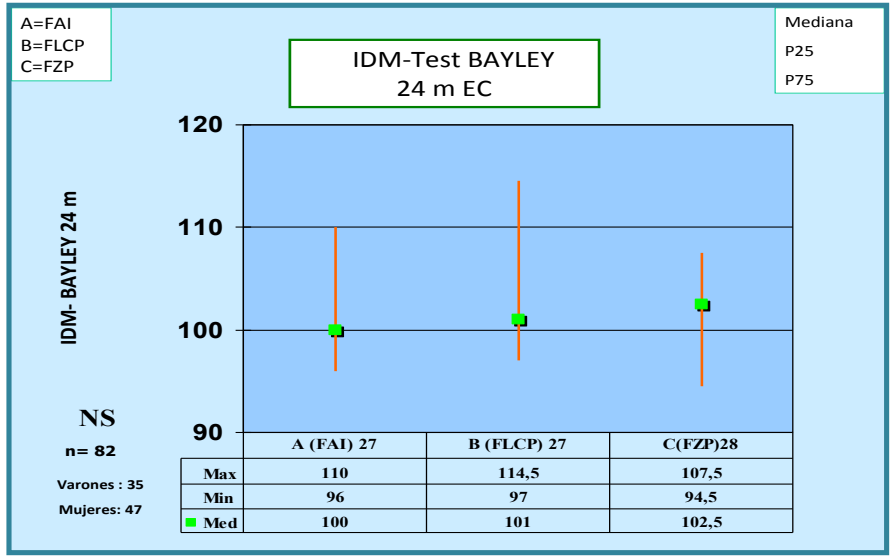


Fig. 44: Representación gráfica del Índice de Desarrollo Mental (IDM-Test de Bayley) según grupos de intervención (Grupo A (FAI): fórmula estándar; Grupo B (FLCP): fórmula enriquecida en LCPUFAS; Grupo C (FZP): fórmula enriquecida zinc plus) a los 24 meses de edad corregida expresada como mediana. NS: resultados no estadísticamente significativos.

7. DISCUSIÓN

A pesar del aumento de la supervivencia y los grandes avances en los cuidados del niño prematuro aún en este momento persisten preguntas muy importantes en el ámbito de su alimentación como:

- “¿Cuál sería la composición ideal de una fórmula post-alta? y en tal caso ¿cuánto tiempo debería mantenerse esta fórmula?”,
- ¿Existen unas ventanas críticas de crecimiento en niños prematuros que requieran diferentes tasas de crecimiento o estrategias nutricionales?
- ¿Hay nutrientes clave que en tiempo y cantidad de administración pudieran afectar al crecimiento?
- ¿Es una buena idea intentar conseguir un catch-up de crecimiento? ¿Cómo puede la velocidad de crecimiento (rápida o lenta) afectar el resultado neurológico y metabólico final?, ¿Pueden las prácticas nutricionales condicionar una “no deseable programación postnatal”?

Para intentar dar respuesta a estas preguntas y contrastar nuestros resultados hemos revisado los estudios publicados desde 1980 en los que se compara el crecimiento de los niños prematuros alimentados con fórmulas enriquecidas y concentradas respecto a una alimentación con fórmula láctea estándar (ver tabla VI). En ellos hemos encontrado una gran variabilidad en diferentes aspectos como el tamaño muestral, las cualidades de las leches estudiadas, la duración de la intervención, el tiempo de estudio o seguimiento, así como en las características de los niños incluidos.

Aquellos estudios de pequeño tamaño muestral y escasa duración de la intervención, no mostraron diferencias entre los grupos, a diferencia de aquellos otros con intervención más prolongada y mayor inclusión de pacientes.

En esta línea de investigación nuestro trabajo aporta una población bastante homogénea con un tamaño muestral de 89 sujetos (29 sujetos en el grupo A (FAI), 28 sujetos en el grupo B (FLCP) y 32 sujetos en el grupo C (FZP)) lo que supone un número aceptable de pacientes en comparación con los estudios revisados (tabla VI).

En cuanto a la composición de las fórmulas empleadas en los estudios revisados, debemos remarcar que un problema añadido, como refieren autores como Bhatia⁵² y Cooke,^{81,82} es que las necesidades nutricionales y el crecimiento óptimo de estos niños prematuros no están todavía bien definidos. Para la EPSGHAN (2010)⁴⁹ el objetivo prioritario de la suplementación de nutrientes en estos niños es alcanzar un crecimiento similar al feto de la misma edad gestacional asociado a un desarrollo funcional satisfactorio. Así las necesidades nutricionales serían aquellas que incluyeran las necesidades de mantenimiento y las de crecimiento. En este último punto se incluirían el crecimiento normal y el crecimiento recuperador o “catch up”. En este sentido las necesidades de mantenimiento suelen permanecer estables pero por el contrario las necesidades de crecimiento normal puede variar individualmente (por ejemplo según el sexo) y las de “catch up” pueden diferir ampliamente dependiendo del estado nutricional en el momento del alta. En la mayoría de los estudios revisados^{128,137,140,149,170,171} se utilizaron fórmulas con un contenido calórico entre 72-74 Kcal/100 ml y un contenido proteico entre 1.8-1.9 g/100 ml. No obstante algunos de los estudios revisados como los realizados por Cooke (1998)¹³⁹, Agosti (2003)¹⁷⁰ y Picaud (2008)¹⁷³ utilizaron una fórmula de prematuros con alto contenido calórico (80-81 Kcal/ 100 ml) y proteico (2.2-2.4 g/100 ml). Y por el contrario observamos otros tres estudios como el de Chan,¹⁶⁷ Wheeler,¹⁶⁸ y Amesz¹⁷⁴ en los que el contenido calórico de las leches de estudio fue idéntico entre los grupos, siendo las diferencias entre ellos sobre todo en el contenido proteico. En todos estos estudios los niños se alimentaron “ad libitum”.

Así las fórmulas enriquecidas utilizadas en nuestro estudio contuvieron 74 Kcal/100 ml (FLCP) y 75 Kcal/100 ml (FZP) y el contenido proteico fue 1.77 g/100 ml (FLCP) y 1.95 g/100 ml (FZP) respectivamente, parámetros que se encuentran dentro del rango utilizado por los autores mencionados. Además en nuestro estudio la fórmula B (FLCP) se suplementó en LCPUFAS y la fórmula C (FZP) con un contenido extra de minerales, sobre todo zinc. Este tipo de fórmulas enriquecidas en otros nutrientes utilizadas en nuestro estudio creemos que pueden reportar beneficios adicionales al contenido calórico o proteico de la dieta.

Por otro lado no existe un consenso en la literatura sobre la extensión de tiempo en el que se debe administrar la fórmula enriquecida. Así por ejemplo la leche de estudio se administró en los trabajos llevados a cabo por Wheeler (1996)¹⁶⁸, De Curtis (2002)¹³⁷ y Picaud (2008)¹⁷³⁸ durante los 2 meses postérmino (PT), en los estudios de Chan (1993)¹⁶⁷ y Agosti (2003)¹⁷⁰ durante 3-3.5 meses PT, en los estudios de Cooke (1998)¹³⁹ y Limanovitz (2004)¹⁷² durante 6 meses PT, en los estudios de Lucas (1992 y 2001)^{140,149} durante 9 meses PT y en el estudio de Carver (2001)¹²⁸ y Atkinson (1999)¹⁶⁹ incluso hasta los 12 meses post-término. Muchos de estos estudios han demostrado que las mayores tasas de crecimiento ocurren en los primeros meses tras el alta, sobre todo en los niños más pequeños, sugiriendo un beneficio limitado para los niños más mayores. Así los estudios de Lucas^{140,149} establecen que las primeras dos semanas postnatales pueden ser críticas para la nutrición del pretérmino, y que un periodo tan corto de tiempo para la intervención dietética puede tener una profunda influencia en la tasa de crecimiento y desarrollo neuromadurativo 18 meses después, pudiendo condicionar o promover los mayores beneficios o los mayores efectos adversos, considerando este periodo como “una ventana crítica o de sensibilidad”. Lucas también indica que esta ventana podría extenderse más allá del periodo de hospitalización. Para Stettler²¹⁰ la ganancia de peso durante la primera semana es crítica para el desarrollo de obesidad en la etapa adulta. Poindexter et al¹³⁶ sugieren que el “periodo crítico” comprende los 5 primeros días de vida.

Algunos estudios randomizados observan un efecto beneficioso de la alimentación con fórmula de prematuros o fórmula enriquecida tras el alta hospitalaria en peso y talla, que persiste más allá del periodo de intervención en 2 estudios.^{139,140} Así Lucas y colaboradores¹⁴⁵ indican la dificultad en decidir en qué momento finalizar la fórmula enriquecida por la posibilidad de interrumpir su correcto crecimiento si su potencial fuera alcanzar un percentil más alto. Otros autores recomiendan mantener estas fórmulas hasta los 9 meses,^{130,140,211} 12 meses de edad corregida¹³⁸ o incluso hasta que la alimentación sólida esté ya suficientemente introducida.¹⁵⁰ Para autores como Schanler¹¹⁹ la fórmula enriquecida debería mantenerse hasta que el crecimiento y las determinaciones bioquímicas referentes al estado nutricional sean normales o al menos hasta los 6 meses post-alta.

Por tanto la duración de la intervención nutricional en estos pacientes no está bien establecida pese a que “la Academia Americana de Pediatría”³⁹ recomienda que las fórmulas enriquecidas se mantengan durante los primeros 9 meses de vida.

En este aspecto nosotros ajustamos la intervención desde las 40 semanas hasta los 6 meses de edad corregida (EC) con el objeto de homogeneizar la población para la edad gestacional y disminuir sesgos. Elegimos la duración de este periodo de intervención para poder evaluar un “catch up” progresivo. Además realizamos una pauta controlada de introducción de la alimentación complementaria (“beikost”) para intentar que la adición de estos alimentos no influyera en los resultados, cosa que no se recoge en la mayoría de los estudios revisados. Respecto a estos estudios científicos, en general no se aporta información respecto al calendario de introducción del beikost, naturaleza o repercusión sobre la cantidad de fórmula consumida.⁸² Por otro lado, en aquellos estudios en los que se recoge este dato encontramos dos tendencias: una introducción temprana, como en el estudio de Cooke (1998),¹³⁹ en el que se realiza a las 7.6 ± 4.7 semanas y otra más tardía, como en el estudio GAMMA¹⁷⁰ que se realiza alrededor de los 6 meses de EC. Nosotros optamos por esta última tendencia y recomendamos una introducción de la alimentación complementaria o “beikost” más tardía y progresiva, por lo que realizamos un ajuste según grupo de edad gestacional: el “beikost” se introdujo a partir de los 5 meses de edad cronológica (ECron) (en mayores de 32 semanas de edad gestacional), a los 6 meses ECron (niños entre 28 y 32 semanas de edad gestacional) y a los 7 meses ECron (niños menores de 28 semanas). Nosotros consideramos que la alimentación de los niños prematuro “ad libitum” con una fórmula bien dotada en proteínas y minerales, sobre todo zinc, garantiza unos aportes adecuados para asegurar un crecimiento y neurodesarrollo óptimo, sin depender del “beikost”, lo que reduce la variabilidad y posibles imprecisiones nutricionales que pudieran derivarse de una alimentación complementaria que va a depender más de las habilidades y preferencias de los padres, y así poderlo introducir más tarde.

En cuanto al periodo de seguimiento del resultado de la intervención, aunque la intervención nutricional en la bibliografía consultada no suele exceder de los 9-12 meses merece destacar la importancia de mantener el seguimiento del crecimiento y neurodesarrollo de estos niños como mínimo hasta los 18-24 meses de vida, ya que son muchos los factores que contribuyen al desarrollo del retraso del crecimiento postnatal, agravándose éste a mayor grado de inmadurez del niño.⁸² Por eso nosotros

realizamos la intervención en los primeros 6 meses de EC pero mantuvimos un control y vigilancia que se extendió hasta los 24 meses de EC, con revisiones intermedias a los 10 y 18 meses de EC vigilando tanto crecimiento, como composición corporal, ingestas, metabolismo de los principales nutrientes y neurodesarrollo. También realizamos un estudio muy detallado del “catch-up” de peso, longitud y PC y lo relacionamos con las ingestas. Este aspecto no lo hemos observado en los estudios publicados y consideramos que puede aportar una visión importante del tema y contribuir a dar respuesta a esas preguntas que aún persisten.

En cuanto a las características de la población estudiada, éstas no difieren sustancialmente de las que figuran en los estudios realizados por otros autores (tabla VI), aunque en ellos no es frecuente encontrar información tan detallada como en nuestro estudio. En nuestra población cabe destacar la alta incidencia de multiparidad y la elevada tasa de tratamiento con corticoides prenatales. Esto último creemos que pudo influir en la escasa patología perinatal que presentaron estos niños como lo refleja la escasa incidencia de “enfermedad de membrana hialina grave” o “persistencia del conducto arterioso”. Al igual que en los estudios realizados por otros autores se excluyeron aquellos niños con patología grave que pudiera sesgar los resultados de la intervención nutricional. También se excluyeron los niños PEG por presentar una situación metabólica y patrón de crecimiento diferente a los niños AEG tal como los estudios realizados por Cooke¹³⁹ y otros autores. Por el contrario en la mayoría de los estudios sobre el tema^{128,137,140,149,170,172} no se especifica este dato, por lo que consideramos que la inclusión de niños PEG pudo influir en la evolución de la dinámica de crecimiento y los posibles resultados de la intervención en algunos de ellos. En nuestro estudio los niños presentaron al nacimiento una mediana de edad gestacional de 30+3 semanas con una mediana de peso al nacimiento de 1352 g que se correspondió con el percentil 50.

Por otro lado los resultados publicados por otros estudios refieren un considerable retraso de crecimiento (RC) de la población de niños prematuros en el momento del alta hospitalaria.^{44,81,93,137} Así datos correspondientes a determinadas series²¹² publican cifras de RC del 97% para el peso al alta en los RN menores de 1500 g y del 99% para los RN menores de 1000 g. Otros autores³ muestran una frecuencia de RC de un 16% para el PC, un 28% para el peso y un 34 % para la talla.

Para cada parámetro el riesgo de retraso de crecimiento aumenta con la disminución de la edad gestacional y el peso al nacer. Los resultados del estudio español SEN 1500²¹³ publicado en 2007 sobre una cohorte de 2317 niños de muy bajo peso (<1500 g) y de no más de 32 semanas de gestación correspondientes a 55 unidades de neonatología españolas, concluye que estos niños sufren durante el periodo intrahospitalario una restricción del crecimiento respecto al patrón intrauterino. En este estudio el peso y la longitud en los niños MBPN al alta fueron inferiores al P10 en el 77% y el 80% de los casos, respectivamente.²¹³ A diferencia de los datos reseñados, nuestro estudio mostró en el momento del alta hospitalaria una mediana de edad gestacional de 36+2 semanas con una mediana de peso de 2162 g situada en el percentil 10-25, una mediana de longitud de 49,5 cm situada en el percentil 10-25 y una mediana de perímetro cefálico de 36 cm situado en el percentil 25-50. Por tanto la mayoría de ellos fueron dados de alta con percentiles de peso, longitud y PC superiores al p10. Además estos niños presentaron la mediana de pérdida máxima de peso al 3º día de vida (1-9 días), alcanzando un pico máximo del 9% (6.7-12%) y recuperaron dicho peso al nacimiento al 9ª día (7-11 días). Estos datos recuerdan más al patrón postnatal de un niño a término que a un niño prematuro ya que en este último se refieren pérdidas de peso de hasta un 20 % y días en recuperar el peso al nacimiento entre 9 y 21.^{19, 93,145} En nuestro estudio se observa por tanto una muy escasa desnutrición extrauterina durante el periodo intrahospitalario, atribuible a una adecuada alimentación durante este periodo en la unidad de neonatología, basada en un protocolo de alimentación parenteral agresiva, alimentación trófica, lactancia materna fortificada, o fórmula de prematuros, o ambas cosas.

Por otro lado en el periodo post-alta precoz, que abarca desde al alta hasta las 40 semanas de edad corregida, los niños de nuestro estudio alcanzaron una mediana de peso de 3315 g, longitud de 49.5 cm y PC de 36 cm estando el peso en el percentil 50 (z score -0,0200), la longitud en el percentil 41 (z score -0,230) y el perímetro cefálico en percentil 85 (z score 1,050), por lo que se observó un catch-up de crecimiento importante entre el alta y la aleatorización cuando todos estaban tomando fórmula de prematuros.

Respecto a los resultados de la intervención sobre el crecimiento, tanto de peso, como longitud y perímetro cefálico, el análisis detallado de los estudios similares revisados en la literatura muestra resultados en muchos casos opuestos. Sin embargo, en resumen

parece existir ventaja para la fórmula enriquecida respecto a la estándar en los niños de muy bajo peso (MBPN), particularmente del sexo masculino, así como para los niños pequeños para la edad gestacional (PEG). En los niños de peso adecuado los resultados no están claros. En estos estudios el aumento de peso es paralelo en la masa muscular y la masa grasa por lo que los niños no tienden a hacerse obesos (el percentil de peso está por debajo de p50) y el espesor del pliegue cutáneo no aumenta. En algunos de ellos, los efectos beneficiosos persistieron más allá del periodo de intervención^{139,149} y para los niños más pequeños (menores de 1250 g) el crecimiento del perímetro cefálico fue el efecto más beneficioso. En tres estudios^{128,139,149} se observó mayor beneficio en los varones, reflejando probablemente los mayores requerimientos de proteínas en los varones por las mayores tasas de crecimiento.

En este contexto es obligado mencionar el primer estudio randomizado en éste área que fue publicado en 1992 por Lucas et al.¹⁴⁰ En él se comparaba una fórmula enriquecida (72 Kcal/100 ml y 1.85 g proteínas /100 ml) llamada PDF (“postdischarge formula”) con una fórmula estándar para niños a término (67 Kcal/100 ml y 1.45 g proteínas /100 ml) en 32 niños (16 niños por grupo) con peso inferior a 1850 g y edad gestacional inferior o igual a 34 semanas, alimentados desde el alta hasta los 9 meses de edad cronológica. Este estudio incluyó una población con unos criterios de inclusión muy parecidos a los nuestros. La ganancia de peso y longitud a los 3 y 9 meses fue mayor en el grupo PDF que alcanzo el p50. En cambio no hubo ventaja en la evolución del perímetro cefálico ni el espesor del pliegue cutáneo. Más tarde, en 2001, los mismos autores¹⁴⁹ publican otro estudio mucho más extenso (229 prematuros) con el mismo planteamiento. A los 9 meses los resultados fueron similares. A los 18 meses solo persistió la ventaja en longitud pero no en el peso ni el PC.

Friel y colaboradores encuentran una tendencia a un aumento del z-score de velocidad de crecimiento de longitud en los niños alimentados con fórmula enriquecida en los primeros 12 meses de vida.¹³⁰

Por otro lado Wheeler y Hall (1996)¹⁶⁸ comparan un grupo de fórmula estándar (68 kcal/100 ml 1.5 g/100 ml n= 20), un grupo de fórmula enriquecida con el mismo contenido calórico que la fórmula estándar pero con mayor contenido proteico y mineral (68 kcal/100 ml 1.83 g/100 ml proteínas n=23) y un grupo de lactancia materna (n=16 sujetos). Las fórmulas anteriores se administraron desde una semana antes del alta hasta 8 semanas después de ésta. Los dos grupos de fórmula (estándar y

enriquecida/prematuros) tuvieron similar ganancia de peso pero el grupo de fórmula enriquecida/prematuros alcanzó mayor longitud y PC. De ahí que los autores indiquen que los prematuros menores de 1800 g podrían beneficiarse de la continuación de la fórmula enriquecida/prematuros durante las siguientes 8 semanas después del alta hospitalaria.¹⁶⁸

Así mismo cabe mencionar por su importancia el estudio llevado a cabo por Cooke et al¹³⁹ en 1998. Los autores utilizaron una fórmula de prematuros con alto valor calórico (80 kcal/100 ml) y proteico (2.4 g/100 ml). Los criterios de inclusión de este estudio fueron similares a los elegidos por Lucas y colaboradores¹³⁹ aunque compararon tres grupos de alimentación: grupo A (n=30) alimentados con fórmula de prematuro desde el alta hasta los 6 meses EC, grupo B (n=31) alimentados con fórmula estándar desde el alta hasta los 6 meses EC y grupo C (n= 25) alimentado con fórmula de prematuro hasta las 40 semanas y luego con fórmula estándar hasta los 6 meses EC. Los niños del grupo A ingirieron menores volúmenes de leche pero similar energía y mayor ingesta de proteínas. Los niños del grupo A crecieron más (peso, longitud, PC). Este efecto fue aún más evidente en los varones. Los mismos autores publican en 1999¹⁰⁹ un estudio en el que se evaluó la composición corporal mediante absorciometría de rayos x de energía dual a los 6 y 12 meses en la misma población del estudio previo. Los niños del grupo A lograron mayor masa magra y absoluta (pero no masa fraccional grasa) y alcanzaron mayor contenido mineral óseo que los otros dos.¹⁰⁹ Así los autores apoyan la consideración de un aumento de las necesidades nutricionales para garantizar el catch-up e incluso sugieren que estas necesidades podrían ser mayores en los varones. Ellos recomiendan unos aportes de proteínas de 4 g /kg para los varones desde el alta hasta la edad del término. Sin embargo estudios posteriores de los mismos autores observan resultados también beneficiosos en las niñas.⁸²

Otros autores como Carver¹²⁸, Atkinson¹⁶⁹ y Picaud¹⁷³, con diferentes diseños de trabajo (diferente composición de la fórmula, tamaño muestral e incluso un periodo de intervención tan distinto como de 2 a 12 meses) observan resultados positivos en el crecimiento en el grupo de fórmula enriquecida, variando en el resultado sobre su efecto beneficioso sobre todos los parámetros de crecimiento (peso, talla y PC) o sólo sobre alguno de ellos (ver tabla VI, pág. 35). Destacan igualmente mayores efectos en niños menores de 1250 g y en varones. Para estos autores la decisión de cuando finalizar la

intervención con fórmulas enriquecidas se basaría en factores como haber realizado el catch-up, gravedad de la patología perinatal y peso al nacimiento entre otros.

Sin embargo no todos los autores coinciden con lo anteriormente expuesto. Así Chan y colaboradores¹⁶⁷ compararon cuatro grupos de alimentación: lactancia materna (n= 10), fórmula A (proteínas 1.52 g/100 ml n =8), fórmula B (proteínas 7 g/100 ml n=7) y fórmula C (proteínas 9 g/100 ml n=10) con un contenido calórico similar entre ellas (66.7 kcal/100 ml) durante las 8 semanas post-alta. Encontraron una mayor ganancia de peso en los tres grupos de fórmula respecto al grupo de lactancia materna pero similar longitud y perímetro cefálico. No observaron diferencias en el crecimiento entre los diferentes grupos de fórmula.

De forma semejante De Curtis (2001) y colaboradores¹³⁷ compararon un grupo de fórmula enriquecida (74 kcal/100 ml 1.8 g/100 ml n= 17) con otro de fórmula estándar (66 Kcal/100 ml 1.4 g/100 ml n= 16) estando los niños alimentados durante 8 semanas EC. Los autores tampoco encuentran diferencias en el crecimiento entre los grupos.

En el año 2003 se publica el estudio multicéntrico GAMMA, realizado en Italia,^{108,170} donde se compara una fórmula muy enriquecida (80 kcal y 3 gr /100 ml) con una fórmula estándar desde las 40 hasta las 55 semanas EC. No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el crecimiento entre los grupos.

Y aún peor, en esta línea de resultados el estudio llevado a cabo por Koo y colaboradores en 2006¹⁷¹ comparando una fórmula enriquecida (75 kcal y 2.6 g /100 ml proteínas n=44) con una fórmula estándar (67 kcal y 2.14 g /100 proteínas n=45) durante 12 meses encuentra paradójicamente mejores resultados en el crecimiento y composición corporal en el grupo de fórmula estándar.

Para aumentar más la confusión, Amesz et al, publican recientemente un estudio en 2010¹⁷⁴ comparando un grupo de fórmula enriquecida sin energía extra (67 kcal y 1.7 g /100 ml), uno de fórmula estándar (67 kcal y 1.47 g /100 ml) y un grupo de lactancia materna no fortificada (n= 26) durante 6 meses EC. A los 6 meses de EC no hubo diferencias en el crecimiento de los niños entre los grupos pero los niños que tomaron fórmula enriquecida sin energía extra tuvieron menor masa grasa ajustada al tamaño corporal respecto al grupo de los niños de fórmula estándar y al de leche materna. Estos

autores concluyen que la fórmula enriquecida sin energía extra no cambia la cantidad de crecimiento pero influye en el tipo de ganancia de peso y la composición corporal de los niños prematuros.

Nuestros resultados están más en la línea de los últimos autores citados como Chan,¹⁶⁷ Curtis,¹³⁷ Marini,¹⁰⁸ Koo¹⁷¹ y Amersz,¹⁷⁴ que no fueron capaces de observar diferencias estadísticamente significativas en el crecimiento en peso y longitud entre los grupos en el periodo de intervención (hasta los 6 meses de edad corregida). No obstante a partir de ese momento se va observando una pequeña diferencia entre ellos con reducción del crecimiento en el grupo B (FLCP) suplementado en LCPUFAs que no alcanza en valores absolutos la significación estadística pero se queda muy cercana a los 24 meses (p 0,068). Por otro lado sí observamos diferencias en el Perímetro cefálico: los niños alimentados con fórmula estándar y aquellos alimentados con fórmula enriquecida con suplementos de zinc obtuvieron una diferencia de hasta 1.1 cm más en el perímetro cefálico a los 6 meses de edad corregida respecto al grupo de niños alimentados con fórmula suplementada en LCPUFAS. Igualmente en el estudio del pliegue tricípital, aunque los tres grupos se mantuvieron entre percentiles normales (p36-p87) se observaron diferencias significativas a los 18 y 24 meses cuando el grupo B (FLCP) alcanzó los valores más bajos. El estudio del perímetro braquial mostró igualmente valores en rango normal en los tres grupos, situándose entre los percentiles 26 y 77. También a los 24 meses el grupo B (FZP) alcanza los niveles más bajos (p26) con diferencias estadísticamente significativas. Aún así el valor de este resultado es limitado porque no encontramos valores inferiores al p3 ni superiores al p97, garantizando una ausencia de “hipernutrición” en estos niños que pudiera tener efectos metabólicos desfavorables en un futuro. A diferencia de los resultados de Lucas¹⁴⁹, Cooke¹³⁹ y Carver¹²⁸, en nuestro estudio no encontramos diferencias en el crecimiento en relación al sexo.

Respecto a los resultados obtenidos en nuestro estudio pensamos que el excelente diseño del mismo con unos criterios de selección tan precisos así como su desarrollo con tanta minuciosidad, meticulosidad y rigor llevado a cabo por todos los integrantes del equipo ha condicionado unos resultados muy válidos. Así mismo consideramos que las mejoras en la alimentación realizadas durante el periodo hospitalario y periodo post-alta precoz, debido a una excelente atención pediátrica intrahospitalaria, al reducir la desnutrición extrauterina han conducido a la selección de una población de estudio

“normonutrida” sobre la que se puede haber visto reducido el posible impacto sobre el crecimiento que pudieran ocasionar las mejoras nutricionales introducidas en el mismo.

Además, en concordancia con lo observado en la literatura^{139,128} la alimentación de los niños ad libitum, como recomendamos en nuestro estudio, vimos como condicionó una regulación del volumen por la densidad calórica. Así los niños que recibieron fórmula estándar ingirieron mayores volúmenes de leche, probablemente dada la menor densidad calórica, y lo contrario ocurrió en las fórmulas enriquecidas, por lo que para algunos nutrientes se equipararon las ingestas. Este hecho podría en parte explicar la dificultad en la obtención de resultados estadísticamente significativos, obteniendo en la mayoría de los casos sólo tendencias.

Aún así la controversia dista mucho de estar resuelta, de modo que no hay uniformidad en las recomendaciones nutricionales a aplicar en los niños prematuros adecuados a edad gestacional. Así las principales recomendaciones o guías clínicas vigentes actualmente como las publicadas por EPSGHAN²⁶ en el año 2006 considera que los resultados de los estudios anteriormente comentados proporcionan una información valiosa a pesar de que el efecto positivo sobre los parámetros de crecimiento solo se observó en algunos de ellos, con mayor frecuencia en el periodo post-alta precoz, aunque también se observó en otros estudios hasta los 12 meses, y más a menudo en los prematuros de MBPN y en los varones.

Este comité publica nuevas guías en 2010⁴⁹ donde se especifican las recomendaciones nutricionales de los niños prematuros (tabla II). En ellas se remarca el valor de la ingesta de proteínas destacando que existen indicios de que una ingesta subóptima de proteínas, energía y otros nutrientes puede conducir a un menor desarrollo neurológico. En estas guías se recomiendan ingestas de proteínas entre 3.5-4.5 g/kg/día siendo mayor a menor peso al nacimiento. Así mismo la proporción proteína: energía debe ser mayor de 3-3,6 g/100 Kcal y las calorías ingeridas mayores de 100 kcal/kg/día. Estas recomendaciones están dirigidas a conseguir que el crecimiento del niño prematuro derive hacia una composición corporal cercana a las referencias del feto de igual edad gestacional y del niño a término.

Así para autores como Bhatia⁵¹ la pauta de alimentación a seguir sería una fórmula pretérmino (80 kcal/100 ml) en menores de 1800 g, transición a fórmula de 74 kcal/100ml cuando los parámetros de crecimiento estén en el percentil 25 o más y el

niño esté ganando entre 15-40 g/día, y cambio a fórmula 67 kcal/100 ml o fórmula estándar a los 4-6 meses de edad corregida si todos los parámetros de crecimiento están por encima del percentil 25.

Por otro lado, según publica Griffin en 2007 ^{78,79} la evidencia de que las fórmulas enriquecidas mejoran el crecimiento es buena. Así el autor recomienda administrar una fórmula enriquecida o fórmula pretérmino después del alta si el peso se sitúa por debajo de p10 para mantenerla al menos hasta los 3 o 6 meses de EC, y si fuera posible hasta los 12 meses.

El meta-análisis Cochrane ²¹⁴ concluye que, aunque estos estudios no son comparables, no hay pruebas de que la alimentación de los neonatos prematuros después del alta hospitalaria con una leche de fórmula enriquecida con nutrientes comparada con una fórmula estándar de lugar a mayores tasas de crecimiento o afecte al desarrollo nervioso. Ellos consideran necesario realizar otros estudios que proporcionen datos adicionales del efecto de esta intervención sobre el crecimiento en la infancia tardía, específicamente si se afecta la talla final y la composición corporal o los resultados del neurodesarrollo tardío (incluidas medidas de resultado cognitivas y educacionales). Ellos indican que puede ser apropiado dirigirse al subgrupo de neonatos prematuros que no son capaces de alimentarse ad libitum después del alta y que tienen unas exigencias metabólicas “extra”, por ejemplo debido a la restricción del crecimiento o enfermedad pulmonar crónica.

Para aumentar más la confusión numerosos autores insisten cada vez más en tener muy en cuenta la importancia de la “programación metabólica” y el “síndrome metabólico” que pueden desarrollar estos niños prematuros en una etapa posterior de la vida. Así, como refieren los estudios llevados a cabo por Kashyap (1986-2007) ^{42,43,51,215,216} y Thureen (2005) ²¹⁷ los regímenes alimenticios con altos aportes de energía no proteica promueven la ganancia de masa grasa más que una ganancia de masa magra corporal, lo que puede constituir un aumento del riesgo a largo plazo de efectos adversos sobre la salud.

Por eso en opinión de autores como Morgan (2011), ¹⁵⁰ debido a los posibles efectos tardíos en la programación metabólica y composición corporal ocasionada por un catch-up rápido de peso, recomiendan una fórmula isocalórica pero enriquecida en proteínas, minerales y vitaminas. Algunos trabajos previos como el realizado por Chan

y colaboradores en 1994¹⁶⁷ y Wheeler en 1996¹⁶⁸ ya sugerían que este tipo de fórmulas enriquecidas en proteínas sin energía extra condicionaba un aumento de la masa muscular sin aumento de la masa grasa, y también en un estudio reciente, Amesz y colaboradores¹⁷⁴ observan con una leche enriquecida “normocalórica” el desarrollo de una menor masa grasa corregida por masa corporal en comparación a cuando se utiliza una fórmula estándar o incluso leche materna no fortificada. Los resultados fueron más evidentes en varones. De ahí que se haya concluido que el mantenimiento de una ratio proteínas/calorías de 2.54 g/100 kcal después del término equivalente sin adición de energía extra podría predisponer menos a la aparición de síndrome metabólico en edades más avanzadas de la vida.

Nosotros estudiamos el IMC, como indicador de crecimiento armónico. Observamos 3 curvas paralelas siendo el orden de IMC de mayor a menor: grupo A (FAI), grupo B (FLCP) y grupo C (FZP), situándose los tres grupos entre percentiles 25-75. Destacó a los 6 meses el grupo A que se situó entre los percentiles 50-75 con diferencia estadísticamente significativa con los otros dos grupos que se situaron entre los percentiles 25-50 (p 0.021). Por tanto observamos un crecimiento armónico en los tres grupos de intervención.

El estudio del Pliegue tricípital mostró valores dentro de percentiles normales para la edad y sexo (según “*las Curvas de la fundación Orbegozo*”)^{95,98} en los tres grupos, situándose los valores durante el seguimiento entre los percentiles 35 y 87. Esto coincide con la opinión de otros autores^{216,217} que observan un aumento relativo de la masa grasa en el niño prematuro respecto a la masa corporal total en comparación con el crecimiento de un niño nacido a término.

Cuando estudiamos el catch-up, el PC fue el parámetro para el que se consiguió el crecimiento recuperador más temprano, lo que fue más evidente en el grupo C (FZP) (43 días). El peso fue el segundo parámetro en recuperarse, siendo el grupo B (FLCP) enriquecido en LCPUFAS el primero en hacerlo a los 98 días. La longitud fue el último parámetro en recuperarse y de nuevo el más precoz fue el grupo C (FZP) a los 137 días. Estos resultados coinciden con lo referido en la bibliografía sobre el orden de recuperación de los parámetros de crecimiento en los niños prematuros.

Cuando estudiamos el porcentaje de niños que alcanzaron el P10 de la edad corregida antes de los 3 meses, es decir los niños que alcanzaron un catch-up temprano en cada

grupo, observamos que el 47.1% de los niños del grupo B (FLCP) lo alcanzó para el peso ($p>0.05$), un 43.8% de los niños del grupo C (FZP) lo alcanzó para la longitud ($p=0.048$) y un 68.4% del grupo C (FZP) para el perímetro cefálico, siendo estos últimos resultados estadísticamente significativos ($p=0.016$).

En resumen la intervención nutricional realizada en el grupo C (FZP) fue la más efectiva sobre el catch-up de longitud y perímetro cefálico, aunque no sobre el catch-up de peso.

Respecto a los requerimientos nutricionales de los niños prematuros existe un importante contraste entre la alimentación transplacentaria que recibe el feto (concentración alta en aminoácidos y suficiente en glucosa y lípidos) y la que se administra habitualmente a los niños prematuros (alto aporte calórico a partir de lípidos y glucosa, y menor aporte de proteínas). Por tanto no es sorprendente que los niños muy prematuros crezcan retardados hasta el término comparado con el crecimiento intrauterino. Un mejor conocimiento de los requerimientos para el crecimiento, nutrición y metabolismo del feto permitirá establecer las estrategias nutricionales óptimas para cubrir las necesidades metabólicas inmediatas, el crecimiento a corto plazo y desarrollo neurológico final de los niños prematuros.²¹⁸

En nuestro estudio se intentó corregir esta situación aumentando el aporte proteico para acercarse al “gold standard” que supone la alimentación y el crecimiento fetal. En nuestro estudio observamos que cuando estos niños prematuro se alimentan “ad libitum” tras el alta hospitalaria ingieren volúmenes muy altos de leche. Los niños alimentados con fórmula estándar fueron los que alcanzaron los mayores volúmenes de leche respecto a los otros dos grupos de fórmulas enriquecidas, pero aún con ello no alcanzaron los aportes calóricos y mucho menos proteicos de estos últimos. Cuando lo traducimos a calorías, a los 3 meses de EC, el grupo C (FZP) obtuvo la mayor ingesta calórica (91.1 kcal/kg/día) y también proteica (2.37 gr/kg/día) siendo estos últimos resultados estadísticamente significativos ($p=0.00$). En este sentido, al menos en el aporte proteico, los grupos de fórmula enriquecida se acercarían más a la alimentación fetal y desde el punto de vista de las calorías las cifras están incluso por debajo de las recomendaciones. Estos datos coinciden con lo publicado en otros estudios¹³⁶ y remarca la importancia del fenómeno de la “regulación de volumen por la densidad calórica de los nutrientes” contenidos en las fórmulas lo que permite que los niños

prematurados alimentados con fórmulas enriquecidas ingieran una mayor cantidad de nutrientes que cuando se alimentan con una fórmula estándar, lo que tiene aún mayor interés en situaciones donde se sabe es más importante la restricción hídrica, como ocurre en los niños con cardiopatías o displasia broncopulmonar.

Por otro lado el zinc es un mineral indispensable para el crecimiento, hasta el punto que se ha sugerido que podría ser un determinante fundamental del aumento de peso y longitud de los niños prematuros. Autores como Friel^{130,132} encontraron una mejoría en la velocidad de crecimiento y en las puntuaciones del desarrollo motor en los recién nacido prematuros (RNPT) que recibieron durante los primeros 6 meses de vida una fórmula que contenía 1.6 mg/100 kcal de zinc. De forma similar a lo ocurrido con las fórmulas enriquecidas, este efecto se ha confirmado en varones pero no en las mujeres.²¹⁹

De ahí que la Sociedad Americana de Pediatría³⁹ y la EPSGAN²⁶ recomienden un contenido de zinc en las fórmulas entre 0.55 a 1.1 mg/100 kcal. Esto equivale a ingestas de zinc entre 0.7 a 1.4 mg/kg/día cuando la ingesta de energía es de 130 kcal/kg/día. Así una ingesta de zinc entre 1-1.2 mg/kg/día se considera adecuada para el niño prematuro. La cantidad de zinc que suele tener la fórmula estándar es de 0.5 mg/100 Kcal, cantidad que resulta insuficiente y puede conducir a un retraso en el crecimiento y desarrollo. Según los estudios de Friel¹³⁰ la deficiencia de zinc es más frecuente en varones prematuros, alimentados con lactancia materna o en recién nacidos en tratamiento con nutrición parenteral sin suplementos.^{132, 220, 221} Según los resultados de nuestro estudio sólo el grupo C (FZP) logra ingerir los niveles recomendados en niños prematuros.

En nuestro estudio la mediana poblacional de la ingesta de zinc, en el momento de la randomización cuando todos ellos estaban tomando fórmula de prematuros fue de 1.64 mg/kg/día (p25-75: 1.46-1.96). Pero a los 3 meses de edad corregida el consumo fue más bajo. Aunque la mediana poblacional fue de 1.06 mg/kg/día (p25-75: 0.81-1.71) solo el grupo C (FZP) suplementado en zinc superó la ingesta de 1mg/kg/día recomendada, ya que se observaron ingestas de 1.82 mg/kg/día (p25-75: 1.66-2.38 mg/kg/día). Pero por lo contrario la mediana de ingesta de zinc en el grupo A (FAI) fue de 0.93 mg/kg/día y la del grupo B (FLCP) de 0.81 mg/kg/día, ambas inferiores a lo recomendado.

En cuanto a las recomendaciones de calcio y fósforo la EPSGHAN ⁴⁹ las fija en aportes de 120-140 mg/kg/día y 60-90 mg/kg/día respectivamente. Cuando analizamos los resultados de nuestro estudio en lo que respecta al calcio la mediana poblacional a los 3 meses EC está por debajo de las recomendaciones (110.2 mg/kg/día) y sólo el grupo C (FZP) con aportes de 127.6 mg/kg/día (p25-75: 116-167 mg/kg/día) estaría dentro de los valores objetivo. Los valores del grupo A y B corresponden a 107.7 mg/kg/día y 85.8 mg/kg/día respectivamente. Lo mismo cabe decir para el fósforo: la mediana poblacional se encuentra en valores inferiores a las recomendaciones (58.8 mg/kg/día con p25-75: 46-70 mg/kg/día) y sólo el grupo C (FZP) con valores de 72.9 mg/kg/día (p25-75: 66-95 mg/kg/día) obtuvo valores en rango recomendado. Los aportes de los grupos A (FAI) y B (FLCP) fueron de 53.2 mg/kg/día y 44.1 mg/kg/día respectivamente.

Por lo tanto el estudio de las ingestas demuestra que a pesar de ingerir un menor volumen de leche los niños del grupo C (FZP) alcanzaron unos aportes más altos de calorías, proteínas, zinc, calcio y fósforo respecto a los otros dos grupos siendo el resultado estadísticamente significativo para todos ellos a excepción de las calorías. Y aún más importante, sólo este grupo alcanzó las recomendaciones actuales (EPHSGHAN 2010) ⁴⁹ respecto a los aportes de calcio, fósforo y zinc, no siendo así para las proteínas y calorías que quedaron igualmente por debajo de los valores marcados por la EPSGHAN.

Cuando se evaluó la ingesta a los 3 meses EC respecto al momento de realizar el catch-up de longitud y perímetro cefálico se observó que aquellos niños que consumieron mayor cantidad de calorías, proteínas, calcio, fósforo y zinc realizaron éste de forma más precoz. En cambio esto no fue evidente para el catch-up de peso, lo cual puede resultar beneficioso a la hora de expresar menor riesgo metabólico en etapas posteriores de la vida. La relación de proteínas fue 2.11 vs 2.06 g/kg/d, fósforo 59.2 vs 55.6 mg/kg/d y zinc 0.9 vs 0.69 mg/kg/d. La mayor potencia sobre el crecimiento longitudinal y de PC se observó con la ingesta de zinc aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos ($p=0.07$).

En cuanto al análisis de los parámetros biológicos se observaron valores de albúmina y prealbúmina dentro de los límites de normalidad y muy similares entre los tres grupos. El BUN corregido (BUN-c) inicialmente se utilizó para evaluar la idoneidad de las

proteínas ingeridas con la leche materna y la necesidad de recomendar la suplementación de la misma con fortificadores específicos, por lo que es aplicable a la evaluación del aporte proteico en las fórmulas. Los valores normales habituales de BUN-c cuando los niños se alimentan con leche materna se establecieron entre 9-12. Cuando evaluamos el BUN-c en nuestra población de estudio obtuvimos una mediana poblacional en el momento de la randomización de 34.5 (p25-75: 27.3-41.5) y a los 3 meses de 23.4 (p25-75: 17.5-27.45), claramente por encima de los valores del rango de normalidad. En este momento el grupo C (FZP) fue el que presentó unos valores más elevados con mediana de 24.1 (p 25-75: 17.5-29.8).

La concentración de hemoglobina fue normal tanto en la randomización como a los 3 y 6 meses de la intervención, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Lo mismo ocurrió con la concentración de ferritina. Si bien aquí, el grupo B, suplementado en LCPUFAS alcanzó una concentración de ferritina significativamente mayor ($p=0.000$) respecto a los otros dos grupos (mediana del grupo B 44.5 ng/ml p25-75: 36-80 ng/ml). Estos datos coinciden con los observados por otros autores.^{31,131,222}

En cuanto al estudio del eje somatotropo en nuestro estudio los valores poblacionales medianos de IGF-I y de IGFBP-3 fueron normales y sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. En nuestro estudio no encontramos una relación de estos parámetros con la evolución del crecimiento longitudinal a diferencia de otros autores como Domenech¹³¹ y Diaz-Gómez²²² que si encontraron una asociación positiva entre la concentración de IGF-I, el crecimiento longitudinal semanal y las concentraciones de zinc intraeritrocitarias. Aunque nosotros no determinamos la concentración de zinc intraeritrocitaria no encontramos una asociación entre el aporte de zinc y la concentración de IGF-I tanto en nuestra población total como en los tres grupos de intervención.

Respecto al desarrollo cognitivo de los niños prematuros, numerosos estudios han demostrado los efectos perniciosos de la alimentación subóptima en una fase crítica sobre el desarrollo cerebral posterior.⁷⁴

Las consecuencias de los déficits nutricionales postnatales sobre el desarrollo de los niños prematuros de MBPN en relación al resultado neurológico han sido difíciles de documentar. Esto es debido a que el neurodesarrollo del prematuro es el resultado de la

interacción de múltiples factores, como son los antecedentes genéticos, la morbilidad asociada como hemorragia intraventricular, la leucomalacia periventricular o la enfermedad pulmonar crónica, además de la ingesta nutricional. Algunos estudios³⁰ observan un mejor estado neurológico (índice mental y psicomotor) en los niños prematuros AEG con adecuada velocidad de crecimiento que hicieron el catch-up en los 2 primeros años de vida, o en aquellos prematuros nacidos PEG pero que realizaron un catch-up temprano después del término equivalente.^{19,145,149,223,224} Estos autores concluyen que el fallo de crecimiento intrauterino o extrauterino, o ambos, antes de la edad del término corregida no predice un mal resultado neurológico si se alcanza el catch-up posteriormente.

En el estudio realizado por Lucas en 1998²²⁵ se observó una mejoría en el desarrollo neurológico en respuesta al enriquecimiento temprano de la dieta y se evidenció una importante diferencia en cuanto al impacto de la dieta en función del sexo. A los 7.5-8 años los niños alimentados con fórmula estándar comparados con los que tomaron fórmula enriquecida alcanzaron 14 puntos menos en el CI global y 12 puntos menos en el CI verbal, utilizando el Cociente de Inteligencia de la “Escala de inteligencia de Weschler” como método de medida. Estas diferencias fueron más evidentes en los varones. Los datos sobre la parálisis cerebral de este estudio sugieren que un manejo nutricional subóptimo temprano, durante un periodo crítico de plasticidad en la fase de rápido crecimiento cerebral, podría deteriorar la compensación funcional de las agresiones cerebrales tempranas.²²⁵ Estos autores encuentran un mayor déficit en el crecimiento del perímetro cefálico y por lo tanto del cerebro durante el periodo neonatal en aquellos niños, especialmente los varones, alimentados con fórmula estándar. Este dimorfismo sexual en la respuesta a la nutrición no se ha explicado convenientemente aunque podría estar relacionado en parte con la mayor morbilidad que presenta los varones. Contrariamente nosotros encontramos mejores resultados en las mujeres, si bien las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Dado que en los humanos el periodo crítico en el desarrollo del cerebro se extiende desde el 3º trimestre (TMT) hasta los 3 años post-natales,²²⁵ se considera prioritario enfatizar la importancia de la nutrición en los primeros meses e incluso años de los niños prematuros.

En este contexto ha sido publicado¹⁷⁷ que la alta incidencia de problemas sutiles del desarrollo neurológico en niños de bajo peso durante la infancia y la adolescencia,

como son los problemas de comportamiento, pobre atención y problemas específicos de aprendizaje podría ser el reflejo de una inadecuada nutrición durante un periodo finito crítico de un evento específico del neurodesarrollo.

Para algunos autores¹²⁸ el manejo nutricional agresivo durante la hospitalización promueve una puesta en marcha temprana y una tasa de crecimiento postnatal más rápida, que puede condicionar más ventajas en el desarrollo neurocomportamental posterior. Así desde un punto de vista neurológico, la intervención con nutrición agresiva durante el periodo hospitalario parece estar justificada.²⁰⁰

Sin embargo respecto a los efectos beneficiosos del enriquecimiento de la fórmula en el periodo post-alta sobre el neurodesarrollo los resultados han sido variables.

En un estudio publicado en 2003 por Brandt y colaboradores²²⁶ se comparó la influencia de la ingesta de energía entre los días 2-4 de vida, con el crecimiento del perímetro cefálico y desarrollo mental a los 18 y 72 meses (6 años) después, encontrando una asociación positiva. Estos resultados sugieren que existe un periodo sensitivo para el catch-up de perímetro cefálico durante el brote de crecimiento, entre las 30 semanas post-concepcionales y los 6 meses de edad corregida, siempre que las condiciones ambientales y nutricionales sean buenas.²²⁶ Otros estudios recientes también relacionan el aumento del perímetro cefálico, el volumen del núcleo caudado y de los tractos cortico-espinales con unos aportes nutricionales (energía y proteínas) adecuados²²⁷ e incluso más altos (120%) de lo habitual.²²⁸

En el estudio GAMMA^{108,170} el neurodesarrollo se evaluó mediante escala de Griffiths' a los 2 años, obteniendo una puntuación total mejor en el grupo de fórmula enriquecida respecto al grupo de fórmula a término (puntuación 104.3 ± 8.2 vs 96.4 ± 7.3).

Sin embargo otros estudios^{192, 229} sugieren que el uso de fórmula enriquecida tras el alta aunque aumenta la ganancia de peso no conlleva ningún efecto sobre el neurodesarrollo comparado con los niños alimentados con lactancia materna, y en otros estudios sobre alimentación con fórmulas, el neurodesarrollo fue similar en los diferentes grupos de intervención.^{171, 172}

Además, para aumentar la controversia también encontramos estudios muy recientes (año 2009)²³⁰ que observan una relación negativa entre catch-up de crecimiento y coeficiente de desarrollo (CD) a los 12 y 18 meses de edad.

En el contexto de la relación entre alimentación y neurodesarrollo cabe mencionar los estudios sobre la adición de LCPUFAs a la alimentación de los lactantes prematuros. Numerosos estudios^{231,232,233,234,235,236,237,238,239,240,241,242} han encontrado correlaciones estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas o eritrocitarias de DHA y las mejoras en el resultado visual o neurológico en niños alimentados con lactancia materna o fórmula, estableciendo una relación entre el DHA en etapas tempranas de la vida y el neurodesarrollo. Por el contrario, otros estudios, como los llevados a cabo por Jensen (2005),²⁴³ Lauritzen (2005),²⁴² Helland (2008)²³⁶ entre otros autores, no han encontrado relación o ésta ha sido negativa entre la concentración de DHA en sangre y el neurodesarrollo.

El meta-análisis de los datos procedentes de estudios aleatorizados en niños prematuros (San Giovanni 2000)²⁴⁴ mostró ventajas de la fórmulas enriquecidas en DHA frente a las no enriquecidas, tanto en las medidas conductuales como en las electrofisiológicas de la agudeza visual.^{185,245,246,247,248} Sin embargo el meta-análisis de la Cochrane^{180,182} concluye que los datos de los estudios clínicos aleatorizados no demuestran beneficio en la administración de fórmulas enriquecidas con LCPUFAS en niños prematuros a largo plazo. Sin embargo estos mismos autores^{180,182} justifican la suplementación de LCPUFAs a las fórmulas más en un intento de imitar la composición de la leche materna que en resultados clínicos positivos. Así se considera que un suplemento que contenga una cantidad equilibrada de LCPUFAs n-3 y n-6 es poco probable que perjudique el crecimiento de los niños prematuros.

En esta línea de debate el estudio reciente de Jong et al^{249,250} (2012) publica que no encuentra efecto beneficioso en el desarrollo cognitivo y en el comportamiento a los 9 años de edad en los niños a término alimentados con una fórmula suplementada en LCPUFAs. Curiosamente sus datos sugieren que sí se lograría un efecto beneficioso de la suplementación de LCPUFAs en el subgrupo de niños expuestos al tabaco durante la gestación pero no en aquéllos que no fueron expuestos. Estos autores consideran que los beneficios en el desarrollo neurológico observado en los niños con lactancia materna puede estar en relación con numerosas sustancias y quizás sólo una pequeña parte pudiera deberse a los efectos de los LCPUFAs.

En nuestro estudio, a pesar de no obtener diferencias estadísticamente significativas, sí se observa una tendencia positiva hacia mejores resultados en los niños alimentados con fórmula enriquecida suplementada en zinc, seguida de los niños con fórmula

enriquecida y suplementa en LCPUFAs frente a los niños alimentados con una fórmula estándar.

Respecto a la última pregunta acerca de los posibles beneficios frente a perjuicios de favorecer un catch-up de crecimiento rápido, inevitablemente hay que considerar el riesgo que según algunos autores^{55,56,57,58,59,60,61,62,63,70,71,72,73,74,75,76,77} presentan los niños “hipernutridos” de desarrollar un síndrome metabólico en etapas más avanzadas de su vida, ya que algunos autores han demostrado que un crecimiento lento sin incremento proporcional de la masa grasa se asocia a menor morbilidad en la edad adulta y mayores tasas de longevidad.

Por otro lado, Griffin et al⁷ encuentran que tanto los varones PEG en los que se induce un rápido catch-up de peso hasta alcanzar el p50, como las niñas PEG en las que se consigue un rápido catch-up de crecimiento estatural, incurren en un alto riesgo de síndrome metabólico. Sin embargo el mismo autor también ha reportado mayor prevalencia de HTA en niños y niñas con desnutrición fetal, si bien este efecto fue observado cuando la causa de la desnutrición fue el tabaquismo materno y no por ejemplo en los casos atribuibles a la gemelaridad. Por tanto no es fácil tomar decisiones nutricionales en los niños prematuros. En este sentido autores como Yeung²⁰⁰ consideran que la meta a corto plazo en el manejo nutricional en los niños prematuros es mantener una velocidad de crecimiento normal, con una normal composición corporal en niños AEG y estimular un catch up de crecimiento en niños PEG hasta normalizar su composición corporal. La meta final en ambos casos sería alcanzar un neurodesarrollo normal sin provocar efectos metabólicos y consecuencias cardiovasculares adversas en un futuro.

Sin embargo este aparente incremento de riesgo metabólico derivado de la hipernutrición de niños prematuros en edades posteriores de la vida hay que evaluarlo respecto a los posibles beneficios que la alimentación enriquecida puede tener sobre el desarrollo cognitivo, dado que se ha demostrado que los niños nacidos más inmaduros son teóricamente los que más se podrían beneficiar de los efectos de la nutrición sobre la programación metabólica. Esto tiene todavía más importancia en los niños AEG donde el riesgo metabólico es mínimo en comparación con los beneficios neurocognitivos que se puedan alcanzar. Por el contrario en el prematuro PEG habría que balancear con mayor fuerza los posibles beneficios neurocognitivos frente al riesgo

metabólico, el cual se encuentra ya aumentado por el mero hecho de ser un PEG y que se podría agravar por la inducción de un catch-up de crecimiento rápido. Por tanto es importante que los neonatólogos conozcan estos datos a la hora de ser menos restrictivos al utilizar las fórmulas enriquecidas en el niño prematuro AEG donde la relación beneficio riesgo parece clara frente al niño prematuro PEG en el que deberían considerarse otros factores de riesgo metabólico frente al beneficio esperado antes de prescribir fórmulas enriquecidas que induzcan un catch-up de crecimiento rápido.

Un factor fundamental a tener en cuenta es la duración temporal de la “ventana de la programación”. Parece ser que en lo que respecta al riesgo cardiovascular, el nacimiento PEG a cualquier edad, influye sobre la programación cardiovascular en etapas posteriores de la vida, y este riesgo se incrementa además cuando se asocia la prematuridad al bajo peso. Por el contrario para el desarrollo cognitivo el factor crítico es la edad gestacional de forma que los niños nacidos más inmaduros son más vulnerables a los efectos de la nutrición sobre la programación neurocognitiva.

Así se ha demostrado que un crecimiento postnatal óptimo se asocia con mejor estado de salud y neurodesarrollo posterior, mientras los RNMBP que presentan una escasa ganancia de peso en los primeros años de vida tienen una probabilidad aumentada de desarrollo cognitivo infranormal en el tiempo.

En conclusión, dado el potencial riesgo de deterioro cognitivo en niños prematuros (AEG como PEG) cuando la nutrición es insuficiente como el riesgo potencial de incrementar el riesgo de síndrome metabólico en etapas posteriores de la vida cuando esta es excesiva (más en los PEG que en los AEG), los neonatólogos deben ser extremadamente cuidadosos a la hora de recomendar las fórmulas enriquecidas y realizar un seguimiento estricto de estos pacientes durante los primeros 24 meses de edad corregida, de forma que se garantice un retorno gradual a la normalidad de todas las variables de crecimiento, evitando una ganancia ponderal excesiva.²⁵¹

Así para el comité de nutrición de la EPSGHAN²⁶ el soporte nutricional temprano del niño prematuro es importante por las influencias a largo plazo en la salud y el desarrollo neurológico. Según sus recomendaciones la monitorización del crecimiento más allá del alta debe basarse en la medición regular del peso, longitud y perímetro cefálico para identificar a aquellos prematuros con crecimiento pobre que puedan necesitar un soporte nutricional adicional. Se requiere una continuidad en la monitorización del crecimiento

para adaptar las opciones alimentarias a las necesidades individuales y evitar la infra o sobrenutrición. Este comité enfatiza la importancia de individualizar la necesidad de suplementación con alto contenido en nutrientes para los niños prematuros después del alta aplicando precozmente un soporte nutricional que pueda reducir el grado de fracaso de crecimiento de estos niños prematuros. Este comité de nutrición recomienda que los niños prematuros AEG en el momento del alta se alimenten con lactancia materna cuando sea posible y si no lo fuera, con fórmula estándar enriquecida con LCPUFAS. La suplementación dietéticas con EPA y DHA, por su efecto inmunomodulador puede conducir a mejoras adicionales.⁴¹ Por otro lado en el caso de los niños prematuros que en el momento del alta su peso se encuentre por debajo del p10 así como aquellos con riesgo de fracaso de crecimiento a largo plazo como los niños con displasia broncopulmonar o cardiopatías congénitas, deberían tomar lactancia materna fortificada o si ésta no es posible, fórmula enriquecida en proteínas, minerales y elementos traza, así como LCPUFAs. La duración de este tipo de alimentación sería al menos hasta las 40 semanas, pero posiblemente hasta las 52 semanas de edad.²⁶

Pero no todos los autores son tan conservadores, otros expertos como como Rigo^{110,111} aconsejan ir por delante y hacen hincapié en la prevención de la malnutrición. Para ello recomienda empezar en todos los niños prematuros con una alimentación agresiva intrahospitalaria en las primeras semanas de vida, y continuar con una alimentación post-alta enriquecida particularmente en proteínas, minerales y oligoelementos aunque no necesariamente en calorías, apoyando el uso y mantenimiento de fórmulas enriquecidas pero isocalóricas al menos hasta la edad del término equivalente y en algunos casos continuarla incluso hasta el año de vida.

Así tras el análisis de los resultados de nuestro estudio y la revisión del conocimiento científico actual creemos recomendable la alimentación con las fórmulas enriquecidas tras el alta hospitalaria, sobre todo para niños seleccionados como aquellos lactantes de menor peso al nacer (RCIU/PEG) o con retraso de crecimiento postnatal objetivado al alta, debido a una mayor morbilidad neonatal, incluyendo los niños con displasia broncopulmonar o cardiopatías congénitas. Consideramos beneficiosa la alimentación post-alta con estas fórmulas específicas “enriquecidas”, con alto contenido proteico y mineral fundamentalmente en zinc y sin un excesivo contenido calórico, ya que según pudimos observar en nuestro estudio, estas fórmulas condicionaron una tasa de crecimiento que situó a los niños a los 2 años de edad corregida entre los percentiles

50-70 para la longitud y el perímetro cefálico, con una tasa más lenta y progresiva de ganancia de peso que evitó el sobrecrecimiento y por tanto no se aumentó el riesgo de “programación” hacia el síndrome metabólico y la enfermedad cardiovascular del adulto. Creemos que con este manejo nutricional es posible balancear las ventajas de un crecimiento lento respecto al síndrome metabólico y unos adecuados aportes proteicos-minerales para la protección cerebral respecto a la infranutrición y sus posibles efectos adversos sobre el neurodesarrollo. Por otro lado en nuestro estudio se observaron valores más bajos de perímetro cefálico en grupo de niños suplementado con LCPUFAs, aunque el estudio de neurodesarrollo mediante escala de Denver a los 24 meses de edad corregida no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Pensamos que es necesario un seguimiento cuidadoso del crecimiento somático y del neurodesarrollo, con una minuciosa supervisión nutricional durante los primeros dos años de edad corregida en estos niños de alto riesgo, nacidos con muy bajo peso y en especial, en aquéllos con mayor patología neonatal, ya que esto puede mejorar su pronóstico. Sobre la base de los resultados presentados parece razonable el uso de fórmulas enriquecidas, “fórmula de prematuros” hasta la semana 40 de edad corregida y posteriormente “fórmula enriquecida post-alta” (con aumento de proteínas y zinc y ligero aumento en calorías) hasta los 6-9 meses, o hasta que su crecimiento se sitúe entre los percentiles p25-50, y valorar retrasar la introducción del beikost teniendo en cuenta la edad gestacional.

No obstante son necesarios más estudios en este ámbito, así como conocer la incidencia de síndrome metabólico y el estudio del neurodesarrollo en estos niños, a partir de los 7-8 años.

8. CONCLUSIONES

8.1 Conclusiones:

1. El enriquecimiento de la dieta con proteínas, calorías y zinc, no muestra cambios clínicamente relevantes en las variables antropométricas de peso y longitud, ni tampoco en las velocidades de crecimiento, pero sí condicionó un catch up más temprano de longitud y perímetro cefálico, pero no de peso. La suplementación de la fórmula enriquecida con LCPUFAs se asocia a un menor perímetro cefálico, aunque dentro de parámetros normales, que persiste a los 24 meses.
2. La alimentación de los niños prematuros con fórmulas enriquecidas, tanto en proteínas y minerales como el LCPUFAs, parece tener un efecto beneficioso sobre el desarrollo neurocognitivo.
3. El enriquecimiento de la leche con proteínas, calorías y zinc, favorece una mayor ingesta de calorías y nutrientes (proteínas, calcio, fósforo y zinc) con menor volumen, lo que la puede hacer más recomendable en la dieta de aquellos niños en los que la ingesta de alimentos está limitada.
4. El sexo no condicionó una respuesta diferente en la dinámica de crecimiento ni en el desarrollo neurocognitivo en relación a la intervención, aunque se observó un mayor cociente de desarrollo neurológico en las niñas.
5. El enriquecimiento de la fórmula con LCPUFAs se asoció a mayores concentraciones de ferritina sin repercusión en las concentraciones de hemoglobina, de significado clínico incierto, sin cambios en el resto de parámetros bioquímicos analizados.

9. BIBLIOGRAFÍA

-
- ¹ Simmer K. Aggressive nutrition for preterm infants, benefits and risks. *Early Hum*
 - ² Simmer K. Nutrition of the preterm infant. *Best Practice Guidelines on nutrition of preterm infants. Early Hum Dev.*2007; 83(10):629.
 - ³ Clark RH, Thomas P, Peabody J. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates.*Pediatrics.*2003; 111(5):986-90.
 - ⁴ Cooke RJ, Ainsworth SB, Fenton AC .Postnatal growth retardation: a universal problem in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2004; 89(5):428-30.
 - ⁵ Marks KA, Reichman B, Lusky A, Zmora E. Fetal growth and postnatal growth failure in very low birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2006; 95(2):236-42.
 - ⁶ Pieltain C, Habibi F, Rigo J. Early nutrition, postnatal growth retardation and outcome of VLBW infants. *Arch Pediatr.*2007; 14 (1):11-5
 - ⁷ Griffin I.Postdischarge nutrition for high risk neonates.*Clin Perinatol.*2002; 29(2):327-44.
 - ⁸ Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.*2006; 117(4):1253-61.
 - ⁹ Shah PS, Wong KY, Merko S, Bishara R, Dunn M, Asztalos E, Darling PB. Postnatal growth failure in preterm infants: ascertainment and relation to long-term outcome. *J Perinat Med.*2006; 34(6):484-9.
 - ¹⁰ Lee PA, Chernausek S, Hokken A, Koelega A, Czernichow P. International small for gestational age advisory board consensus development conference stament:manegement of short children born small for getatioanl age, april 24-october 1, 2001.*Pediatrics.*2003; 111: 1253-1261.
 - ¹¹ Caiza Sánchez ME, Díaz Rosello JL, Simini F.Índice ponderal para calificar a una población de recién nacidos a término. *An Pediatr.*2003; 59 (1):48-53.
 - ¹² Thompson Chagoyán O, Vega Franco L. Sensibilidad y especificidad del índice ponderal de Rohrer en el diagnóstico de la desnutrición intrauterina. *Rev Mex Pediatr.*2000; 67(6):255-258.
 - ¹³ Delgado Beltrán P, Melcor Marcos JC, Rodríguez- Alarcón Gómez, Linares Uribe A, Férnanez-Llebrez del Rey L,Barbazán Cortés MJ et al. Curvas de desarrollo fetal de los recién nacidos en el Hospital de Cruces (vizcaya).II.Longitud, perímetro cefálico e índice ponderal. *An Esp Pediatr,* 1996; 44: 55-59
 - ¹⁴ Ernst KD, Radmacher PG, Rafail ST, Adamkin DH. Postnatal malnutrition of extremely low birth-weight infants with catch-up growth postdischarge. *J Perinatol.*2003; 23(6):477-82.

-
- ¹⁵ Casey PH, Kraemer HC, Bernbaum J, Yogman MW, Sells JC. Growth status and growth rates of a varied sample of low birth weight, preterm infants: a longitudinal cohort from birth to three years of age. *J Pediatr*.1991; 119(4):599-605.
- ¹⁶ Bustos Lozano G, Medina Lopez C, Pallas Alonso CR, Orbea Gallardo C, De Alba Romero C, Barrio Andres C.Changes in weight, length and head circumference in premature newborn babies weighing less than 1,500 grams at birth. *An Esp Pediatr*.1998; 48(3):283-7.
- ¹⁷ Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C. Very low birth weight and growth to age 8 years.I:Weight and height.*Am J Dis Child*.1992; 146(1):40-5.
- ¹⁸ Kitchen WH, Doyle LW, Ford GW, Callanan C, Rickards AL, Kelly E. Very low birth weight and growth to age 8 years.II:Head dimensions and intelligence. *Am J Dis Child*.1992; 146(1):46-50.
- ¹⁹ Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M, Cuttler L, Borawski E.Growth of very low birth weight infants to age 20 years.*Pediatrics*.2003; 112(1 Pt 1):30-8.
- ²⁰ Arbuckle TE, Wilkins R, Sherman GJ. Birth weight percentiles by gestational age in Canada. *Obstet Gynecol*.1993; 81(1):39-48.
- ²¹ Premji S, Fenton T, Sauve R. Does amount of protein in formula matter for low-birthweight infants? A Cochrane systematic review. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*.2006; 30(6):507-14.
- ²² Premji SS, Fenton TR, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants.*Cochrane Database Syst Rev*.2006; 25(1):CD003959.
- ²³ Qvigstad E, Verloove-Vanhorick SP, Ens-Dokkum MH.Prediction of height achievement at five years of age in children born very preterm or with very low birth weight: continuation of catch-up growth after two years of age. *Acta Paediatr*.1993; 82(5):444-8.
- ²⁴ Gibson A, Carney S, Wales JK. Growth and the premature baby. *Horm Res*.2006; 65(3):75-81.
- ²⁵ Bhatia J. Post-discharge nutrition of preterm infants.*J Perinatol*.2005; 25(2):S15-7.
- ²⁶ Aggett PJ, Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O,Hernell O,et al.Feeding preterm infants after hospital discharge: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition.*J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2006 ;42(5):596-603.
- ²⁷ Prader A, Tanner JM, Harnack G. Catch-up growth following illness or starvation.An example of developmental canalization in man.*J Pediatr*. 1963; 62:646-59.
- ²⁸ Forbes JG. B.A note on the mathematics of "catch-up" growth. *Pediatr Res*.1974; 8(12):929-31.
- ²⁹ Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *Am J Clin Nutr*.2007; 85(2):608S-613S.

-
- ³⁰ Latal-Hajnal B, Von Siebenthal K, Kovari H. Postnatal growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr*.2003; 143(2):163-70.
- ³¹ Diaz-Gomez NM, Domenech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jimenez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics*.2003; 111(5):1002-9.
- ³² Barker DJP. Human Growth and Cardiovascular Disease. Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program.2008; 61:21-38.
- ³³ Hay WW, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, et al. Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics*.1999; 104(6):1360-8.
- ³⁴ Lucas A. Does early diet program future outcome? *Acta Paediatr Scand Suppl*.1990; 365:58-67.
- ³⁵ Bishop NJ, Dahlenburg SL, Fewtrell MS, Morley R, Lucas A. Early diet of preterm infants and bone mineralization at age five years. *Acta Paediatr*.1996; 85(2):230-6.
- ³⁶ Fairey AK, Butte NF, Mehta N, Thotathuchery M, Schanler RJ, Heird WC. Nutrient accretion in preterm infants fed formula with different protein: energy ratios. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1997; 25(1):37-45.
- ³⁷ Fanaroff AA, Hack M, Walsh MC. The NICHD neonatal research network: changes in practice and outcomes during the first 15 years. *Semin Perinatol*. 2003; 27(4):281-7.
- ³⁸ Fomon SJ. Assessment of growth of formula-fed infants: evolutionary considerations. *Pediatrics*. 2004; 113(2):389-93.
- ³⁹ Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of low-birth-weight infants. *Pediatrics*.1985; 75(5):976-86.
- ⁴⁰ Moyer-Mileur LJ. Anthropometric and laboratory assessment of very low birth weight infants: the most helpful measurements and why. *Semin Perinatol*.2007; 31(2):96-103.
- ⁴¹ Thureen PJ. The neonatologist's dilemma: catch-up growth or beneficial undernutrition in very low birth weight infants-what are optimal growth rates? *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2007; 45 (3):S152-4.
- ⁴² Kashyap S, Forsyth M, Zucker C, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird WC. Effects of varying protein and energy intakes on growth and metabolic response in low birth weight infants. *J Pediatr*.1986; 108(6):955-63.
- ⁴³ Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Zucker C, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr*.1988; 113(4):713-21.

-
- ⁴⁴ Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? *Pediatrics*.2001; 107(2):270-3.
- ⁴⁵ Anderson TL, Muttart CR, Bieber MA, Nicholson JF,Heird WC. A controlled trial of glucose versus glucose and amino acids in premature infants. *J Pediatr*.1979; 94(6):947-51.
- ⁴⁶ Anderson DM. Nutritional assessment and therapeutic interventions for the preterm infant. *Clin Perinatol*.2002; 29(2):313-26.
- ⁴⁷ Klein CJ. Nutrient requirements for preterm infant formulas. *J Nutr*.2002 Jun; 132(6: 1395S-577S.
- ⁴⁸ Ziegler EE. Nutrient requirements of premature infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*.2007; 59:161-76.
- ⁴⁹ Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al.ESPGHAN Committee on Nutrition.Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition.*J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50:85-91
- ⁵⁰ Verner A, Craig S, McGuire W. Effect of taurine supplementation on growth and development in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 17(4):CD006072.
- ⁵¹ Kashyap S, Schulze KF, Ramakrishnan R, Dell RB, Heird WC. Evaluation of a mathematical model for predicting the relationship between protein and energy intakes of low-birth-weight infants and the rate and composition of weight gain. *Pediatr Res*.1994; 35(6):704-12.
- ⁵² Bhatia J. Post-discharge nutrition of preterm infants. *J Perinatol*.2005; 25(2):S15-8.
- ⁵³ Adamkin DH.Postdischarge nutritional therapy. *J Perinatol*.2006; 26(1):S27-33.
- ⁵⁴ Carlson SJ, Ziegler EE. Nutrient intakes and growth of very low birth weight infants. *J Perinatol*.1998; 18(4):252-8.
- ⁵⁵ Levy-Marchal C, Jaquet D. Long-term metabolic consequences of being born small for gestational age.*Pediatr Diabetes*. 2004; 5(3):147-53.
- ⁵⁶ ReinehrT, de Sousa G,Toschke A M, Andler W. Comparison of metabolic syndrome prevalence using eight different definitions: a critical approach. *Arch Dis Child*. 2007; 92(12):1067-72.
- ⁵⁷ Bitsori M, Kafatos A. Dysmetabolic syndrome in childhood and adolescence. *Acta Paediatr*. 2005; 94(8):995-1005.

-
- ⁵⁸ Hemachandra AH, Howards PP, Furth SL, Klebanoff MA. Birth weight, postnatal growth, and risk for high blood pressure at 7 years of age: results from the Collaborative Perinatal Project. *Pediatrics*. 2007; 119(6):1264-70.
- ⁵⁹ Ravelli AC, Van Der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP. Obesity at the age of 50 y in men and women exposed to famine prenatally. *Am J Clin Nutr*. 1999; 70(5):811-6.
- ⁶⁰ Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ*. 1995; 311(6):171-4.
- ⁶¹ Hall CN, Barker DJ. The thrifty phenotype hypothesis. *Br Med Bull*. 2001; 60:5-20.
- ⁶² O'Tierney PF, Barker DJ, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Duration of breast-feeding and adiposity in adult life. *J Nutr*. 2009; 139(2):422S-5S.
- ⁶³ Cianfarani S, Germani D, Branca F. Low birthweight and adult insulin resistance: the "catch-up growth" hypothesis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1999; 81(1):71-3.
- ⁶⁴ Greer RF. Long-term adverse outcomes of low birth weight, increased somatic growth rates, and alterations of body composition in the premature infant: review of the evidence. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 45(3):S147-51.
- ⁶⁵ Greer RF. Post-discharge nutrition: what does the evidence support? *Semin Perinatol*. 2007; 31(2):89-95.
- ⁶⁶ Lucas A, Fewtrell MS, Cole TJ. Fetal origin of adult disease-the hypothesis revisited. *BMJ*. 1999; 319:245-9.
- ⁶⁷ Freedman DS, Katzmarzyk PT, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. Relation of body mass index and skinfold thicknesses to cardiovascular disease risk factors in children: the Bogalusa Heart Study. *Am J Clin Nutr*. 2009; 90(1):210-6.
- ⁶⁸ Ashworth A, Morris SS, Lira PI, Grantham-McGregor SM. Zinc supplementation, mental development and behaviour in low birth weight term infants in northeast Brazil. *Eur J Clin Nutr*. 1998; 52(3):223-7.
- ⁶⁹ Cooper PA, Rothberg AD. Feeding of very-low-birth-weight infants with special formula continued use beyond 2000 g and effects on growth to 1 year. *S Afr Med J*. 1985; 67(18):716-8.
- ⁷⁰ Fewtrell MS. Growth and nutrition after discharge. *Semin Neonatol*. 2003; 8(2):169-76.
- ⁷¹ Lucas A. Long-term programming effects of early nutrition implications for the preterm infant. *J Perinatol*. 2005; 25(2):S2-6.
- ⁷² Singhal A, Cole TJ, Fewtrell M, Kennedy K, Stephenson T, Elias-Jones A, et al. Promotion of faster weight gain in infants born small for gestational age: is there an adverse effect on later blood pressure? *Circulation*. 2007; 115(2):213-20.

-
- ⁷³ Singhal A, Cole TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet*. 2001; 357(9254):413-9.
- ⁷⁴ Singhal A, Fewtrell M, Cole TJ, Lucas A. Low nutrient intake and early growth for later insulin resistance in adolescents born preterm. *Lancet*. 2003; 361(9363):1089-97.
- ⁷⁵ Euser AM, Finken MJ, Keijzer-Veen MG, Hille ET, Wit JM, Dekker FW. Associations between prenatal and infancy weight gain and BMI, fat mass, and fat distribution in young adulthood: a prospective cohort study in males and females born very preterm. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(2):480-7.
- ⁷⁶ Szostak-Wegierek D, Szamotulska K, Stolarska I. Influence of birthweight and current body mass on cardiovascular risk factors in young adults. *Pol Arch Med Wewn*. 2007; 117(3):13-9.
- ⁷⁷ Jeffery AN, Metcalf BS, Hosking J, Murphy MJ, Voss LD, Wilkin TJ. Little evidence for early programming of weight and insulin resistance for contemporary children: EarlyBird Diabetes Study report 19. *Pediatrics*. 2006; 118(3):1118-23.
- ⁷⁸ Griffin J, Cooke RJ. Nutrition of preterm infants after hospital discharge. *Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007; 45(3):S195-203.
- ⁷⁹ Griffin JJ. Nutritional assessment in preterm infants. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2007; 59:177-92.
- ⁸⁰ McLeod G, Sherriff J. Preventing postnatal growth failure the significance of feeding when the preterm infant is clinically stable. *Early Hum Dev*. 2007; 83(10):659-65.
- ⁸¹ Martínez Costa C. Valoración Nutricional. En: Argüelles Martín F, García Novo MD, Pavón Belinchón P, Román Riechmann E, Silva García G, Sojo Aguirre A, eds. *Tratado de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica aplicada de la SEGHPN*. Madrid: Ergon; 2001. p.631-640.
- ⁸² Martínez Acosta C, Pedrón Giner C. Valoración del estado nutricional. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Pediatría*. Tomo 5. Gastroenterología, hepatología y nutrición. Madrid: AEP; 2009. p.313-318.
- ⁸³ Cooke RW. Conventional birth weight standards obscure fetal growth restriction in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007; 92(3):189-92.
- ⁸⁴ Cooke RJ. Postdischarge nutrition of preterm infants: more questions than answers. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2007; 59:213-28.
- ⁸⁵ Maynard LM, Wisemandle W, Roche AF, Roche AF, Chumlea WC, Guo SS, Siervogel RM. Childhood body composition in relation to body mass index. *Pediatrics*. 2001; 107: 344-50.
- ⁸⁶ Rolland-Cachera MF, Deheeger M, Bellisle F, Sempe M, Guillaud-Bataille M, Patois E. Adiposity rebound in children: a simple indicator for predicting obesity. *Am J Clin Nutr*. 1984; 39:129.

-
- ⁸⁷ Witaker RC, Pepe MS, Wright JA, Seidel KD, Dietz WH. Early adiposity rebound and risk of adult obesity. *Pediatrics*. 1998; 101:462-5.
- ⁸⁸ Lubchenco LO, Hansman C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics*. 1963; 32:793-800.
- ⁸⁹ Alonso Ortiz T, Mariscal Ramos E, Armadá Maresca M. Ajuste de curvas de crecimiento fetal medio. *An Esp Pediat*. 1998; 49(4):388-392.
- ⁹⁰ Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1999; 104(2):280-9.
- ⁹¹ Hernández M, Castellet J, Narvaiza JL, Rincón I, Ruiz E, Sánchez E, et al editors. Curvas y tablas de crecimiento (0–18 años). Instituto de Investigación sobre crecimiento y desarrollo. Bilbao. Fundación Faustino Orbegoza. Madrid: editorial Garsi; 1988.
- ⁹² Ferrández A, Baguer L, Labarta JI, et al. Estudio longitudinal de niños españoles normales desde el nacimiento hasta la edad adulta. Datos antropométricos, puberales, radiológicos e intelectuales. Zaragoza: Fundación Andrea Prader; 2005.
- ⁹³ Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Gussinyé M. Aceleración secular del crecimiento. Valores de peso, talla e índice de masa corporal en niños, adolescentes y adultos jóvenes de la población de Barcelona. *Med Clin (Barc)*. 2004; 123:445-51.
- ⁹⁴ Carrascosa A, Delgado P, Fernández-Longas A, García Dihinx, Hernandez M, Romo A, Sobradillo B, editors. Patrones de crecimiento y desarrollo en España. Atlas y gráficas de tablas. Madrid: Ergon; 2004.
- ⁹⁵ Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008: II. Valores de talla, peso e índice de masa corporal en 32.064 sujetos (16.607 varones, 15.457 mujeres) desde el nacimiento hasta alcanzar la talla adulta. *An Pediatr (Bar)*. 2008; 68:552-69.
- ⁹⁶ Carrascosa A, Fernández JM, Fernández M, López-Siguero JP, López D, Sánchez E y Grupo Colaborador, editors. Estudios españoles de crecimiento 2010. Barcelona: Pfizer; 2010.
- ⁹⁷ Sánchez-González E, Carrascosa-Lezcano A, Fernández García JM, Ferrández-Longas A, López de Lara D, López Siguero JP. Estudios españoles de crecimiento: situación actual, utilidad y recomendaciones de uso. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(3):193 e1-16.
- ⁹⁸ CDC. National Center for Health Statistics 2000. <http://www.cdc.gov/growthcharts/zscore>.
- ⁹⁹ Euro-Growth. Haschke, Van't Hof MA, eds. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31 (suppl 1). Disponible en CD.
- ¹⁰⁰ World Health Organization, editors. WHO Child Growth Standards: Length/Height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2006.

-
- ¹⁰¹ World Health Organization, editors. WHO Child Growth Standards: Head Circumference-for-age, arm circumference-for-age, triceps skinfold-for-age and subscapular skinfold-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization; 2007.
- ¹⁰² Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon S. Body composition of the reference fetus. *Growth*. 1976; 40(4):329-41.
- ¹⁰³ Yadav M, Thomas AG. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000; 31(4):462-3.
- ¹⁰⁴ Marini A, Vegni C, Gangi S, Benedetti V, Agosti M. Influence of different types of post-discharge feeding on somatic growth, cognitive development and their correlation in very low birthweight preterm infants. *Acta Paediatr*. 2003; 91(441):18-33.
- ¹⁰⁵ Cooke RJ, McCormick K, Griffin IJ, Embleton N, Faulkner K, Wells JC, et al. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of diet on body composition. *Pediatr Res*. 1999; 46(4):461-4.
- ¹⁰⁶ Rigo J. Body composition during the first year of life. *Nestle Nutr Workshop Ser Pediatr Program*. 2006; 58:65-78.
- ¹⁰⁷ Rigo J, De Curtis M, Pieltain C. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. *Semin Neonatol*. 2001; 6(5):383-91.
- ¹⁰⁸ Wells JC, Fuller NJ, Dewit O, Fewtrell MS, Elia M, Cole TJ. Four-component model of body composition in children: density and hydration of fat-free mass and comparison with simpler models. *Am J Clin Nutr*. 1999; 69(5):904-12.
- ¹⁰⁹ Butte NF, Hopkinson JM, Wong WW, et al. Body composition during the first 2 years of life: an updated reference. *Pediatr Res*. 2000; 47(5):578-85.
- ¹¹⁰ Butte NF, Wong WW, Hopkinson JM, Smith EO, Ellis KJ. Infant feeding mode affects early growth and body composition. *Pediatrics*. 2000; 106(6):1355-66.
- ¹¹¹ Koo WW. Body composition measurements during infancy. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 904: 383-92.
- ¹¹² Pieltain C, De Curtis M, Gerard P, Rigo J. Weight gain composition in preterm infants with dual energy X-ray absorptiometry. *Pediatr Res*. 2001; 49(1):120-4.
- ¹¹³ Durnin J, Womersley J. Body fat assessed from total body density and its estimation from skinfold thickness measurement on 481 men and women aged 16 to 72 years. *Br J Nutr*. 1974; 32:77-97.
- ¹¹⁴ Brook CGD. Determination of body composition of children from skinfold measurements. *Arch Dis Child*. 1971; 46:182-4.

-
- ¹¹⁵ Friel KE, Westphal KA, Marchitelli LJ, Patton JF, Chumlea WC, Guo SS. Evaluation of anthropometric equations to assess body-composition changes in Young women. *Am J Clin Nutr.* 2001; 46: 268-75.
- ¹¹⁶ Oguz A, Karadeniz C, Pelit M, Hasanoglu A. Arm anthropometry in evaluation of malnutrition in children with cancer. *Pediatr Hematol Oncol.* 1999; 16:35-41.
- ¹¹⁷ Koo WW, Oestreich AE, Sherman R, Buckley D, Buckley D, Tsang RC, Steichen JJ. Failure of high calcium and phosphorus supplementation in the prevention of rickets of prematurity. *Am J Dis Child.* 1986; 140(9):857-8.
- ¹¹⁸ Kanakoudi F, Drossou V, Tzimouli V, Diamanti E, Konstantinidis T, Germanis A, et al. Serum concentrations of 10 acute-phase proteins in healthy term and preterm infants from birth to age 6 months. *Clin Chem.* 1995; 41(4):605-8.
- ¹¹⁹ Schanler RJ. Post-discharge nutrition for the preterm infant. *Acta Paediatr Suppl.* 2005; 94(449):68-73.
- ¹²⁰ Garza C, Schanler RJ. Biochemical markers for the assessment of protein-energy malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1989; 8(2):147-9.
- ¹²¹ Georgieff MK, Sasanow SR, Mammel MC, Ophoven J, Pereira GR. Cord prealbumin values in newborn infants: effect of prenatal steroids, pulmonary maturity, and size for dates. *J Pediatr.* 1986; 108(6):972-6.
- ¹²² Rajaram S, Carlson SE, Koo WW, Rangachari A, Kelly DP. Insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein 3 during the first year in term and preterm infants. *Pediatr Res.* 1995; 37(5):581-5.
- ¹²³ Cianfarani S, Germani D, Rossi P, Rossi L, Germani A, Ossicini C, et al. Intrauterine growth retardation: evidence for the activation of the insulin-like growth factor (IGF)-related growth-promoting machinery and the presence of a cation-independent IGF binding protein-3 proteolytic activity by two months of life. *Pediatr Res.* 1998 Sep; 44(3):374-80.
- ¹²⁴ Kajantie E. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein (IGFBP)-3, phosphoisoforms of IGFBP-1 and postnatal growth in very-low-birth-weight infants. *Horm Res.* 2003; 60(3):124-30.
- ¹²⁵ Engstrom E, Niklasson A, Wikland KA, Ewald U, Hellstrom A. The role of maternal factors, postnatal nutrition, weight gain, and gender in regulation of serum IGF-I among preterm infants. *Pediatr Res.* 2005; 57(4):605-10.
- ¹²⁶ Langford KS, Nicolaides KH, Jones J, Abbas A, McGregor AM, Miell JP. Serum insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3) levels and IGFBP-3 protease activity in normal, abnormal, and multiple human pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80(1):21-7.
- ¹²⁷ Leger J, Oury JF, Noel M, Baron S, Benali K, Blot P, Czernichow P. Growth factors and intrauterine growth retardation. I. Serum growth hormone, insulin-like growth factor

-
- (IGF)-I, IGF-II, and IGF binding protein 3 levels in normally grown and growth-retarded human fetuses during the second half of gestation. *Pediatr Res.* 1996; 40(1):94-100.
- ¹²⁸ Carver JD, Wu PY, Hall RT, Ziegler EE, Sosa R, Jacobs J, Baggs G, et al. Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge. *Pediatrics.* 2001; 107(4):683-9.
- ¹²⁹ Hall RT, Wheeler RE, Rippetoe LE. Calcium and phosphorus supplementation after initial hospital discharge in breast-fed infants of less than 1800 grams birth weight. *J Perinatol.* 1993 Jul-1993; 13(4):272-8.
- ¹³⁰ Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox M, et al. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993; 17(1):97-104.
- ¹³¹ Domenech E, Diaz-Gomez NM, Barroso F, Cortabarría C. Zinc and perinatal growth. *Early Hum Dev.* 2001; 65 (1): S111-7.
- ¹³² Friel JK, Andrews WL. Zinc requirement of premature infants. *Nutrition.* 1994 Jan-1994; 10(1):63-5.
- ¹³³ Obladen M, Loui A, Kampmann W, Renz H. Zinc deficiency in rapidly growing preterm infants. *Acta Paediatr.* 1998 87(6):685-91.
- ¹³⁴ Sazawal S, Black RE, Menon VP, Dighra P, Caulfield LE, Dhingra U, et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics.* 2001; 108(6):1280-6.
- ¹³⁵ Carver JD. Advances in nutritional modifications of infant formulas. *Am J Clin Nutr.* 2003; 77(6):1550S-1554S.
- ¹³⁶ Poindexter BB, Langer JC, Dusick AM, Ehrenkranz RA. Early provision of parenteral amino acids in extremely low birth weight infants: relation to growth and neurodevelopmental outcome. *J Pediatr.* 2006; 148(3):300-305.
- ¹³⁷ De Curtis M, Pieltain C, Rigo J. Body composition in preterm infants fed standard term or enriched formula after hospital discharge. *Eur J Nutr.* 2002; 41(4):177-82.
- ¹³⁸ Gree FR. Feeding the preterm infant after hospital discharge. *Pediatr Ann.* 2001; 30(11):658-65.
- ¹³⁹ Cooke RJ, Griffin IJ, McCormick K, Well JC, Smit JS, Robinson SJ, Leighton M. Feeding preterm infants after hospital discharge: effect of dietary manipulation on nutrient intake and growth. *Pediatr Res.* 1998; 43(3):355-60.
- ¹⁴⁰ Lucas A, Bishop NJ, King FJ, Cole TJ. Randomised trial of nutrition for preterm infants after discharge. *Arch Dis Child.* 1992; 67(3):324-7.

-
- ¹⁴¹ Lucas A, King F, Bishop NB. Postdischarge formula consumption in infants born preterm. *Arch Dis Child*. 1992; 67(6):691-2.
- ¹⁴² Morley R, Lucas A. Randomized diet in the neonatal period and growth performance until 7.5-8 y of age in preterm children. *Am J Clin Nutr*. 2000; 71(3):822-8.
- ¹⁴³ Cooke, R. Postnatal growth in preterm infants: have we got it right? *J Perinatol*. 2005; 25(2):S12-4.
- ¹⁴⁴ Carver J. Nutrition for preterm infants after hospital discharge. *Adv Pediatr*. 2005; 52:23-47.
- ¹⁴⁵ Hack M, Merkatz IR, Gordon D, Jones PK, Fanaroff AA. The prognostic significance of postnatal growth in very low-birth weight infants. *Am J Obstet Gynecol*. 1982; 143(6):693-9.
- ¹⁴⁶ Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to 'catch-up' growth. *Semin Neonatol*. 2001; 6(5):365-75.
- ¹⁴⁷ Wauben IP, Atkinson SA, Shah JK. Growth and body composition of preterm infants: influence of nutrient fortification of mother's milk in hospital and breastfeeding post-hospital discharge. *Acta Paediatr*. 1998; 87(7):780-5.
- ¹⁴⁸ Lucas A, Fewtrell MS, Morley R, Singhal A, Abbott RA, Isaacs E, et al. Randomized trial of nutrient-enriched formula versus standard formula for postdischarge preterm infants. *Pediatrics*. 2001; 108(3):703-11.
- ¹⁴⁹ Fewtrell MS, Morley R, Abbott RA, Singhal A, Isaacs EB, Stephenson T, et al. Double-blind, randomized trial of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation in formula fed to preterm infants. *Pediatrics*. 2002; 110(1):73-82.
- ¹⁵⁰ Morgan JA, Young L, McCormick FM, McGuire W. Promoting growth for preterm infants following hospital discharge. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2011; 15: 1-4.
- ¹⁵¹ O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, Vaughan J, Jefferies A, Campbell DM, et al. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge. *Pediatrics*. 2008; 121(4):766-76.
- ¹⁵² Tsang RC, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S. Nutritional needs for the newborn infant. Scientific basis and practical guidelines. Pawling, New York: Caduceus Medical publishers; 1993.
- ¹⁵³ Morgan C, Herwitker S, Badhawi I, Hart A, Tan M, Mayes K, et al. SCAMP: standardised, concentrated, additional macronutrients, parenteral nutrition in very preterm infants: a phase IV randomised, controlled exploratory study of macronutrient intake, growth and other aspects of neonatal care. *BMC Pediatr*. 2011; 11: 53-55.
- ¹⁵⁴ Ehrenkranz RA, Dusick AM, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole K. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopment and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 2006; 117:1253-61.

-
- ¹⁵⁵ Clarke RH, Wagner CL, Merritt RJ, Bloom BT, Neu J, Young TE, Clark DA. Nutrition in the intensive care unit: how do we reduce the incidence of extrauterine growth restriction? *J Perinatol*.2003; 23:337- 344.
- ¹⁵⁶ Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalisation. *Pediatrics*.1997; 100: 640–6.
- ¹⁵⁷ Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol*.2004; 24:482-6.
- ¹⁵⁸ Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Largaia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth-weight infants. *J Perinatol*.2006; 26:436-42.
- ¹⁵⁹ Hans DM, Pylipow M, Long JD, Thureen PJ, Georgieff MK. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. *Pediatrics*.2009; 123:51-57.
- ¹⁶⁰ Kashyap S, Schulze KF. Neonatal Nutrition and Metabolism. En: Thureen PJ, Hay WW editores. Energy requirements and protein energy metabolism and balance in preterm and term infants. 1.a ed. Cambridge: Cambridge University Press, 2006. p. 134-146.
- ¹⁶¹ Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalisation. *Pediatrics*.1997; 100:640-6.
- ¹⁶² Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of very low birthweight infant. *Clin Perinatol*.2002; 29: 225-244.
- ¹⁶³ Thureen PJ. Early Aggressive Nutrition in Very Preterm Infants. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program*.2007; 59:193-208.
- ¹⁶⁴ Ziegler EE. Nutrient Requirements of Premature Infants. *Nestlé Nutr Workshop Ser Pediatr Program*.2007; 59:161-176.
- ¹⁶⁵ Aguayo Maldonado J, Gómez Papí A, Hernández Aguilar MT, Lasarte Velillas JJ, Lozano de la Torre MJ, Pallás Alonso CR, editors. *Manual de Lactancia materna*. Madrid: Panamericana; 2008.
- ¹⁶⁶ Lawrence R. Bioquímica de la leche humana. En: Lawrence R, editors. *La lactancia materna. Una guía para la profesión médica*. Madrid: Elsevier; 2006. p.111-182.
- ¹⁶⁷ Chan GM. Growth and bone mineral status of discharged very low birth weight infants fed different formulas or human milk. *J Pediatr*.1993; 123(3):439-43.

-
- ¹⁶⁸ Wheeler RE, Hall RT. Feeding of premature infant formula after hospital discharge of infants weighing less than 1800 grams at birth. *J Perinatol*. 1996; 16(2):111-6.
- ¹⁶⁹ Atkinson SA, Randall-Simpson J, Chan M, Paes B. Randomised trial of feeding nutrient-enriched versus standard formula to premature infants during the first year of life. *Pediatric Res*. 1999; 45: 276.
- ¹⁷⁰ Agosti M, Vegni C, Calciolari G, Marini A. Post-discharge nutrition of the very low-birthweight infant: interim results of the multicentric GAMMA study. *Acta Paediatr Suppl*. 2003; 91(441):39-43.
- ¹⁷¹ Koo WW, Hockman EM. Posthospital discharge feeding for preterm infants: effects of standard compared with enriched milk formula on growth, bone mass, and body composition. *Am J Clin Nutr*. 2006 ; 84(6):1357-64.
- ¹⁷² Litmanovitz I, Eliakim A, Arnon S, Regev R, Bauer S, Shainkin-Kestenbaum R, Dolfin T. Enriched post-discharge formula versus term formula for bone strength in very low birth weight infants: a longitudinal pilot study. *J Perinat Med*. 2007; 35(5):431-5.
- ¹⁷³ Picaud JC, Decullier E, Plan O, Pidoux O, Bin-Dorel S, Van Egroo LD, et al. Growth and bone mineralization in preterm infants fed preterm formula or standard term formula after discharge. *J Pediatr*. 2008; 153 (5):616-22.
- ¹⁷⁴ Ames EM, Schaafsma A, Cranendonk A, Lafeber HN. Optimal growth and lower fat mass in preterm infants fed a protein-enriched postdischarge formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2010; 50(2):200-7.
- ¹⁷⁵ Uauy R, Castillo C. Lipid requirements of infants: implications for nutrient composition of fortified complementary foods. *J Nutr*. 2003; 133(9):2962S-72S.
- ¹⁷⁶ Auestad N, Scott DT, Janowsky JS, Jacobsen C, Carroll RE, Montalto MB, et al. Visual, cognitive, and language assessments at 39 months: a follow-up study of children fed formulas containing long-chain polyunsaturated fatty acids to 1 year of age. *Pediatrics*. 2003; 112(3):177-83.
- ¹⁷⁷ Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to 'catch-up' growth. *Semin Neonatol*. 2001; 6(5):365-75.
- ¹⁷⁸ Clarke SD. Polyunsaturated fatty acid regulation of gene transcription: a molecular mechanism to improve the metabolic syndrome. *J Nutr*. 2001; 131(4):1129-32.
- ¹⁷⁹ Brenna JT, Varamini B, Jensen RG, Diersen-Schade DA, Boettcher JA, Arterburn LM. Docosahexaenoic and arachidonic acid concentrations in human breast milk worldwide. *Am J Clin Nutr*. 2007; 85(6):1457-64.
- ¹⁸⁰ Simmer K, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004 Art; N° CD000375.

-
- ¹⁸¹ Simmer K, Patole SK, Rao SC. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in infants born at term.Cochrane Database Syst Rev.2008; N° CD000376.
- ¹⁸² Simmer K, Schulzke SM, Patole S. Longchain polyunsaturated fatty acid supplementation in preterm infants.Cochrane Database Syst Rev. 2008; N° CD000375.
- ¹⁸³ Innis SM, Adamkin DH, Hall RT, Kalhan SC, Lair C, Lim M, et al. Docosahexaenoic acid and arachidonic acid enhance growth with no adverse effects in preterm infants fed formula. *J Pediatr*.2002 ; 140(5):547-54.
- ¹⁸⁴ Fewtrell MS, Lucas A, Cole TJ, Wells JC.Prematurity and reduced body fatness at 8-12 y of age.*Am J Clin Nutr*.2004; 80(2):436-40.
- ¹⁸⁵ Carlson SE, Werkman SH. A randomized trial of visual attention of preterm infants fed docosahexaenoic acid until two months.*Lipids*. 1996; 31(1):85-90.
- ¹⁸⁶ Uauy RD, Birch DG, Birch EE, Tyson JE, Hoffman DR.Effect of dietary omega-3 fatty acids on retinal function of very-low-birth-weight neonates.*Pediatr Res*. 1990; 28(5):485-92.
- ¹⁸⁷ Lucas A, Stafford M, Morley R, Abbott R,Stephenson T, MacFadyen U, et al. Efficacy and safety of long-chain polyunsaturated fatty acid supplementation of infant-formula milk: a randomised trial.*Lancet*. 1999; 354(9194):1948-54.
- ¹⁸⁸ Makrides M, Neumann M, Simmer K, Pater J, Gibson R. Are long-chain polyunsaturated fatty acids essential nutrients in infancy? *Lancet*. 1995; 345(8963):1463-8.
- ¹⁸⁹ Clandinin MT, Van Aerde JE, Parrott A, Field CJ, Euler AR, Lien EL. Assessment of the efficacious dose of arachidonic and docosahexaenoic acids in preterm infant formulas: fatty acid composition of erythrocyte membrane lipids. *Pediatr Res*. 1997; 42(6):819-25.
- ¹⁹⁰ Auestad N, Montalto MB, Hall RT, Fitzgerald KM, Wheeler RE, Connor WE, et al. Visual acuity, erythrocyte fatty acid composition, and growth in term infants fed formulas with long chain polyunsaturated fatty acids for one year.Ross Pediatric Lipid Study. *Pediatr Res*. 1997; 41(1):1-10.
- ¹⁹¹ Vanderhoof J, Gross S, Hegyi T.A multicenter long-term safety and efficacy trial of preterm formula supplemented with long-chain polyunsaturated fatty acids. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*.2000; 31(2):121-7.
- ¹⁹² O'Connor DL, Hall R, Adamkin D, Auestad N, Castillo M, Connor WE, et al. Growth and development in preterm infants fed long-chain polyunsaturated fatty acids: a prospective, randomized controlled trial.*Pediatrics*. 2001; 108(2):359-71.
- ¹⁹³ Rosenfeld E, Beyerlein A, Hadders-Algra M, Kennedy K, Singhal A, Fewtrell M, et al.*Acta Paediatr*. 2009; 98(1):91-7.
- ¹⁹⁴ Koletzko B, Lien E, Agostoni C, Bohles H, Campoy C, Cetin I, et al. The roles of long-chain

-
- polyunsaturated fatty acids in pregnancy, lactation and infancy: review of current knowledge and consensus recommendations. *J Perinat Med*. 2008; 36(1):5-14.
- ¹⁹⁵ Koletzko B, Sauerwald U, Keicher U, Saule H, Wawatschek S, Bohles H, et al. Fatty acid profiles, antioxidant status, and growth of preterm infants fed diets without or with long-chain polyunsaturated fatty acids. A randomized clinical trial. *Eur J Nutr*. 2003; 42(5):243-253.
- ¹⁹⁶ Kris-Etherton PM, Innis S, American Dietetic Association, Dietitians of Canada. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: dietary fatty acids. *J Am Diet Assoc*. 2007; 107(9):1599-611.
- ¹⁹⁷ Simopoulos AP, Leaf A, Salem NJ. Workshop statement on the essentiality of and recommended dietary intakes for Omega-6 and Omega-3 fatty acids. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2000; 63(3):119-21.
- ¹⁹⁸ Lapillonne A, Jensen CL. Reevaluation of the DHA requirement for the premature infant. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2009; 81(2-3):143-50.
- ¹⁹⁹ Sazawal S, Black RE, Menon VP, Dinghra P, Caulfield LE, Dhingra U, et al. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality: a prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2001; 108(6):1280-6.
- ²⁰⁰ Yeung MY. Postnatal growth, neurodevelopment and altered adiposity after preterm birth: from a clinical nutrition perspective. *Acta Paediatr*. 2006; 95(8):909-17.
- ²⁰¹ Sick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Sem Perinatol*. 2003; 27:302-10.
- ²⁰² Cooke R, Embleton N, Rigo J, Carrie A, Haschke F, Ziegler E. High protein pre-term infant formula: effect on nutrient balance, metabolic status and growth. *Pediatr Res*. 2006; 59(2):265-70.
- ²⁰³ Berry MA, Abrahamowicz M, Usher RH. Factors associated with growth of extremely premature infants during initial hospitalisation. *Pediatrics*. 1997; 100:640-6.
- ²⁰⁴ Donovan R, Puppala B, Angst D, Coyle BW. Outcome of early nutrition support in extremely low birth weight infants. *Nutr Clin Pract*. 2006; 21:395-400.
- ²⁰⁵ Ibrahim HM, Jeroudi MA, Baier RJ, Dhanireddy R, Krouskop RW. Aggressive early total parenteral nutrition in low-birth-weight infants. *J Perinatol*. 2004; 24:482-6.
- ²⁰⁶ Koletzko B, Goulet O, Hunt J, Krohn K, Shamir R. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism

(ESPEN), Supported by the European Society for Paediatric Research (ESPR). *J Paediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 41(2):1S–87S.

- ²⁰⁷ Hans DM, Pylipow M, Long JD, Thureen PJ, Georgieff MK. Nutritional practices in the neonatal intensive care unit: analysis of a 2006 neonatal nutrition survey. *Pediatrics.* 2009; 123: 51–57.
- ²⁰⁸ Dinerstein A, Nieto RM, Solana CL, Perez GP, Otheguy LE, Largaia AM. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth-weight infants. *J Perinatol.* 2006; 26: 436–42.
- ²⁰⁹ Ehrenkranz R A, Dusick A M, Vohr BR, Wright LL, Wrage LA, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics.* 2006; 117(4):1253–61.
- ²¹⁰ Stettler N, Zemel BS, Kumanyika S, Stallings VA. Infant weight gain and childhood overweight status in a multicenter, cohort study. *Pediatrics.* 2002; 109(2):194–9.
- ²¹¹ Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz R A, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol.* 2003; 27(4):302–10.
- ²¹² Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. *NICHD Neonatal Research Network. Pediatrics.* 2001; 107(1):1.
- ²¹³ Krauel Vidal X, Figueras Aloy J, Natal Pujol A, Iglesias Platas I, Moro Serrano M, Fernández Pérez C, et al. Restricción posnatal 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.
- ²¹⁴ Henderson G, Fahey T, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; Nº CD004696.
- ²¹⁵ Kashyap S, Schulze KF, Forsyth M, Dell RB, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response of low-birth-weight infants fed supplemented and unsupplemented preterm human milk. *Am J Clin Nutr.* 1990; 52(2):254–62.
- ²¹⁶ Kashyap S. Enteral intake for very low birth weight infants: what should the composition be? *Semin Perinatol.* 2007; 31(2):74–82.
- ²¹⁷ Thureen P, Heird WC. Protein and energy requirements of the preterm/low birthweight (LBW) infant. *Pediatr Res.* 2005; 57(5):95–98.
- ²¹⁸ Hay WW. Nutrient supplies for optimal health in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007; 45 (3):S163–S169.

-
- ²¹⁹ Walravens PA, Hambidge K M. Growth of infants fed zinc supplemented formula. *Am J Clin Nutr.*1976; 29(10):1114-21.
- ²²⁰ Aggett PJ.Trace elements of the micropremie.*Clin Perinatol.*2000; 27(1):119-29.
- ²²¹ Zlotkin SH, Atkinson S, Lockitch G.Trace elements in nutrition for premature infants.*Clin Perinatol.*1995; 22(1):223-40.
- ²²² Diaz-Gomez NM, Domenech E, Barroso F.Breast-feeding and growth factors in preterm newborn infants.*J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1997; 24(3):322-7.
- ²²³ Hack M, Schluchter M, Cartar L, Rahman M. Blood pressure among very low birth weight (<1.5 kg) young adults.*Pediatr Res.*2005; 58(4):677-84.
- ²²⁴ Lundgren EM, Cnattingius S, Jonsson B,Tuvemo T.Intellectual and psychological performance in males born small for gestational age with and without catch-up growth.*Pediatr Res.*2001; 50(1):91-6.
- ²²⁵ Lucas A.Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient.*BMJ.*1998; 317(7171):1481-7.
- ²²⁶ Brandt I, Sticker E J, Lentze MJ.Catch-up growth of head circumference of very low birth weight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood.*J Pediatr.*2003; 142(5):463-8.
- ²²⁷ Isaacs EB, Gadian DG, Sabatini S, Chong WK, Quinn BT, Fischl BR, Lucas A.The Effect of Early Human Diet on Caudate Volumes and IQ. *Pediatr Res.* 2008; 63(3):308-314.
- ²²⁸ Dabydeen L, Thomas JE, Aston TJ, Hartley H, Sinha SK, Eyre JA. High-energy and -protein diet increases brain and corticospinal tract growth in term and preterm infants after perinatal brain injury.*Pediatrics.* 2008 Jan; 121(1):148-56.
- ²²⁹ O'Connor DL, Khan S, Weishuhn K, Vaughan J, Jefferies A, Campbell DM, et al. Growth and nutrient intakes of human milk-fed preterm infants provided with extra energy and nutrients after hospital discharge.*Pediatrics.* 2008; 121(4):766-76.
- ²³⁰ Estourgie-van Burk GF, Bartels M, Hoekstra RA, Polderman TJC, Delemarre-van de Waal, HA, Boomsma DI. A twin study of cognitive costs of low birth weight and catch-up growth.*Journal of Pediatrics.*2009; 154(1): 29-32.
- ²³¹ Agostoni C, Trojan S, Bellu R, Riva E, Bruzzese MG, Giovannini M.Developmental quotient at 24 months and fatty acid composition of diet in early infancy: a follow-up study. *Arch Dis Child.*1997; 76: 421-4.
- ²³² Gibson RA, Neumann MA, Makrides M. Effect of increasing breast milk docosahexaenoic acid on plasma and erythrocyte phospholipid fatty acids and neural indices of exclusively breast fed infants. *Eur J Clin Nutr.*1997; 51: 578-84.

-
- ²³³ Birch EE, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG, Prestige C. Visual acuity and essentiality of docosahexaenoic acid and arachidonic acid in the diet of term infants. *Pediatr Res*.1998; 44:201-9.
- ²³⁴ Birch EE, Garfield S, Hoffman DR, Uauy R, Birch DG. A randomized controlled trial of early dietary supply of LCPUFA and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:174-81.
- ²³⁵ Innis SM, Gilley J, Werker J. Are human milk long-chain polyunsaturated fatty acids related to visual and neural development in breast-fed term infants? *J Pediatr*.2001; 139(4):532-8.
- ²³⁶ Helland IB, Smith L, Saarem K, Saugstad OD, Drevon CA. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics*. 2003; 111(1):39-44.
- ²³⁷ Makrides M. Dietary long-chain polyunsaturated fatty acids do not influence growth of term infants: A randomized clinical trial. *Pediatrics*.1999; 104(3):468-75.
- ²³⁸ Makrides M, Neumann MA, Jeffrey B, Lien EL, Gibson RA. A randomized trial of different ratios of linoleic to alpha-linolenic acid in the diet of term infants: effects on visual function and growth. *Am J Clin Nutr*.2000; 71(1):120-9.
- ²³⁹ Makrides M, Neumann MA, Simmer K, Gibson RA. A critical appraisal of the role of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids on neural indices of term infants: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2000; 105(1):32-8.
- ²⁴⁰ Hoffman DR, Theuer RC, Castaneda YS, Wheaton DH, Bosworth RG, O'Connor AR, et al. Maturation of visual acuity is accelerated in breast-fed term infants fed baby food containing DHA-enriched egg yolk. *J Nutr*.2004; 134(9):2307-13.
- ²⁴¹ Hoffman DR, Boettcher JA, Diersen-Schade DA. Toward optimizing vision and cognition in term infants by dietary docosahexaenoic and arachidonic acid supplementation: A review of randomized controlled trials. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*.2009; 81(2-3):151-8.
- ²⁴² Lauritzen L, Jorgensen MH, Mikkelsen TB, Skovgaard M, Straarup EM, Olsen SF, et al. Maternal fish oil supplementation in lactation: effect on visual acuity and n-3 fatty acid content of infant erythrocytes. *Lipids*.2004; 39(3):195-206.
- ²⁴³ Jensen CL, Voigt RG, Llorente AM, Peters SU, Prager TC, Zou YL, et al. Effects of Early Maternal Docosahexaenoic Acid Intake on Neuropsychological Status and Visual Acuity at Five Years of Age of Breast-Fed Term Infants. *J Pediatr*. 2010; 157(6):900-5.
- ²⁴⁴ SanGiovanni JP, Parra-Cabrera S, Colditz GA, Berkey CS, Dwyer JT. Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics*. 2000; 105(6):1292-8.

-
- ²⁴⁵ Carlson SE, Cooke RJ, Rhodes PG, Peeples JM, Werkman SH. Effect of vegetable and marine oils in preterm infant formulas on blood arachidonic and docosahexaenoic acids. *J Pediatr*.1992; 120(4): 159S-67S.
- ²⁴⁶ Carlson SE, Cooke RJ, Werkman SH, Tolley EA. First year growth of preterm infants fed standard compared to marine oil n-3 supplemented formula. *Lipids*.1992 Nov;27(11):901-7.
- ²⁴⁷ Carlson SE, Werkman SH, Peeples JM, Cooke RJ, Tolley EA. Arachidonic acid status correlates with first year growth in preterm infants. *Proc Natl Acad Sci U S A*.1993; 90(3):1073-7.
- ²⁴⁸ Carlson SE. Functional effects of increasing omega-3 fatty acid intake. *J Pediatr*. 1997; 131(2):173-5.
- ²⁴⁹ De Jong C, Kikkert HK, Fidler V, Hadders-Algra M. Effects of long-chain polyunsaturated fatty acids supplementation of infant formula on cognition and behaviour at 9 years of age. *Dev Med Child Neurol*.2012;54:1102-08.
- ²⁵⁰ Torstein Vik. Early environment, early feeding, and later development: should milk formula be supplemented with polyunsaturated fatty acids?. *Dev Med Child Neurol*.2012; 54:1072-1078.
- ²⁵¹ Casey PH. Growth of low birth weight preterm children. *Semin Perinatol*.2008; 32(1):20-7.

10. ANEXOS

10.1 Hoja informativa para padres.


GENERALITAT
VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE ALICANTE
Y CENTRO DE ESPECIALIDADES Y UNIDADES DE
UNIDAD DE NEONATOLOGÍA

Estimados padres de

Su hijo (a) va a ser incluido en un proyecto de estudio sobre **la mejora del crecimiento de los niños prematuros** en relación con las características de la leche que reciban. Según el estado actual de los conocimientos científicos la inclusión de su hijo en uno u otro grupo no supone ningún perjuicio para el mismo, siendo todas las fórmulas lácteas recomendadas nutricionalmente correctas.

Por otro lado, si es muy importante, que siga lo mas fielmente posible las instrucciones que le damos a continuación:

*Deberá acudir , previa cita, a la consulta de neonatología para control de peso y talla, varias veces el 1er año, coincidiendo con las revisiones habituales de los menores de 1500g.

*Deberá anotar la cantidad de leche que toma su hijo en cada "toma" en la tabla que le adjuntamos , la cual deberá entregarnos en la consulta en cada revisión.

*A lo largo del estudio se realizarán 3 controles analíticos, a ser posible coincidiendo con una de las visitas programadas . Estas analíticas se suelen hacer igualmente a todos los prematuros controlados en la consulta.

*La leche que el niño este tomando en el momento del alta (fórmula para prematuros) deberá mantenerla hasta que su hijo alcance un peso de 3.200-3.500 gr, coincidiendo con la primera revisión, realizándose entonces un paso progresivo a la fórmula que se le asignará este mismo día.

*No deberá en ningún momento mencionarnos el nombre de la leche que toma el niño al pediatra neonatólogo que está realizando el estudio(su pediatra si lo conocerá).

*Ante cualquier intolerancia del niño, o si su pediatra por cualquier circunstancia considerara conveniente un cambio de fórmula , deberá ponerse en contacto con nosotras lo antes posible para valorar el eventual cambio dietético, intentando mantener la fórmula asignada previamente para no excluir a su hijo del estudio.

*Adjuntamos una hoja informativa con el calendario recomendado para la introducción de la alimentación complementaria, siendo conveniente que lo sigan en la mayor medida posible.

*Para cualquier información o ante cualquier duda pueden llamarnos por teléfono:

-Dra Feret: 10-12 h Unidad de neonatología: (965938464)
12-14 h....Consulta de neonatología (965937785)

-Dra García Cantó. Mañanas : miércoles y jueves
Centro de Salud de Campello (965 63 71 08)

Maestro Alonso, 109 - Telèfon 965 938 300 - Fax 965 245 971 - 03010 ALACANT

10.2 Hoja informativa para pediatras.


GENERALITAT
VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

Alicante a

HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE ALICANTE
Y CENTRO DE ESPECIALIDADES BABEL

UNIDAD DE NEONATOLOGÍA

Estimado/a compañero/a:

Nos dirigimos a ti ya que vas a ser el pediatra de -----
que por haber nacido pretérmino menor de 1750 gr ha sido incluido/a en un estudio sobre **alimentación y crecimiento post-alta del pretérmino** en el Hospital General de Alicante.

Con este estudio se pretende comparar el crecimiento post-alta de estos niños, según la fórmula administrada (fórmula adaptada de inicio o fórmula especial post-alta para pretérminos de composición intermedia). No obstante, todos los niños prematuros serán dados de alta del servicio con la misma fórmula para prematuros, la cual deberán mantener hasta alcanzar un peso de 3.200+/-100gr; a partir de entonces deberá realizarse el paso progresivo al la fórmula que le habrá sido atribuida por asignación aleatoria. Nosotras debemos desconocer el tipo de leche y su nombre comercial hasta el final del estudio. Por ello te agradeceremos el que **se mantenga** (sobre todo por parte de la madre) **la fórmula asignada en el estudio**; a no ser que el niño necesite una fórmula especial por trastorno digestivo y / o alérgico **comprobado**. En este último caso tendríamos que excluir al niño del estudio. En el caso de reflujo GE aconsejamos intentar espesamiento de fórmula con mucílago de arroz en vez de pasar directamente a fórmula anti-reflujo.

Consideramos importante que los niños tomen la leche "ad libitum", para favorecer la adecuada recuperación de su curva de crecimiento post-natal. Para controlar esta variable hemos entregado a los padres un tabla de registro mensual del volumen de leche ingerida en cada toma.

Como habrás comprobado, también hemos entregado a los padres un "PLAN DE BEIKOST", a fin de que la alimentación complementaria sea lo mas homogénea posible en todos los grupos, ya que se trata de un estudio controlado. Queremos resaltar que los niños nacidos antes de 27 semanas deberán empezar este calendario 2 meses más tarde y los de 28-31 sem. 1 mes más tarde. Os pedimos disculpas por entrometernos en vuestro calendario nutricional personal.

Además de los controles periódicos de somatometría, vamos a realizar tres controles de analítica (metabolismo del calcio, cinética del hierro, hemograma, marcadores nutricionales). Estos resultados te serán comunicados. Con la revisión de los 24 meses se hará valoración de Cociente de Desarrollo que te comunicaremos.

Agradeciendo de antemano tu colaboración, y esperando no causarte demasiadas molestias con nuestras peticiones, nos despedimos de ti:

Atentamente,

Dr. Bartolomé Jiménez Cobo

Dra Marie Anne Feret

Dra Eva García Cantó

Maestro Alonso, 109 - Teléfono 965 938 300 - Fax 965 245 971 - 03010 ALACANT

10.3 Documento Comité Ético de Investigación Clínica

GENERALITAT
VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE ALICANTE
Y CENTRO DE ESPECIALIDADES BABEL

INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACION CLINICA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Alicante, en su sesión del día 17 de Octubre de 2001, y una vez estudiada la documentación presentada por el **Dr. Bartolome Jimenez Cobo**, Jefe de Sección de Neonatología del Servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Alicante, tiene bien a informar que el proyecto de investigación titulado: **"Fórmulas alimentarias post-alta y crecimiento de los recién nacidos pretermino"**, se ajusta a las normas deontológicas establecidas para tales casos.

Y para que conste lo firma en Alicante con fecha de diecisiete de Octubre del dos mil uno.



Fdo. Enriqueta Gualda
SECRETARIO DEL C.E.I.C

10.4 Hoja de Consentimiento Informado.

Anexo VI

Hoja de consentimiento por escrito

Título: Ensayo clínico aleatorizado sobre el efecto de las diferentes fórmulas alimentarias en el crecimiento de los recién nacidos pretérmino después del alta hospitalaria.

Yo,

He leído la hoja de información que se me ha entregado

He podido hacer preguntas sobre el estudio

He recibido suficiente información sobre el estudio

He hablado con:

Comprendo que la participación es voluntaria

Comprendo que puedo retirar a mi hijo del estudio:

- *cuando quiera*
- *sin tener que dar explicaciones*
- *sin que esto repercuta en los cuidados médicos de mi hijo*

Presto libremente mi conformidad para que mi hijo entre a participar en el estudio.

Fecha

Firma del padre, madre o tutor

10.5 Protocolo de recogida de datos.

Nombre y apellidos: _____

Teléfono de contacto

/

PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS DEL ENSAYO CLÍNICO

1- Número de registro

3- Número de historia clínica

DATOS DEL PARTO

4- Fecha de nacimiento //

5- ¿Nació en este hospital? 1- Sí 2- No ☐

5- Fecha de ingreso //

6- Edad gestacional (días)

7- Peso al nacimiento (gr) Percentil de peso

8- Talla al nacimiento (cm) , Percentil de talla

9- Perímetro cefálico al nacimiento (cm) , Percentil de PC

10- Según su peso para la edad gestacional es: ☐

- 1- Pequeño para la edad gestacional
- 2- Adecuado para la edad gestacional
- 3- Grande para la edad gestacional

11- Sexo ☐

- 1- Varón
- 2- Mujer

12- Parto: ☐

- 1- Único
- 2- Gemelos
- 3- Trillizos

13- Si el parto es múltiple, el número de orden del RN fue: ☐

14- Inicio del parto ☐

- 1- Espontáneo
- 2- Inducido
- 3- Rotura prematura de membranas

- 15- Amniorexis superior a 24 horas 1-Sí 2- No ☐
- 16- ¿Recibió corticoides prenatales? 1-Sí 2- No ☐
- 17- ¿Recibió antibióticos prenatales? 1-Sí 2- No ☐
- 18- Tipo de parto: ☐
1- Vaginal
2- Cesárea
- 19- Instrumentación del parto: ☐
1- Ninguna = Eutócico
2- Ventosa
3- Forceps
4- Otras
- 20- Puntuación Apgar al minuto ☐ ☐
- 21- Puntuación Apgar a los 5 minutos ☐ ☐

NIVEL SOCIOECONÓMICO

- 22- Edad de la madre ☐ ☐
- 23- Estado civil ☐
1- Casada
2- Pareja estable
3- Otros. Especificar: _____
- 24- Nivel de estudios de la madre ☐
1- Estudios primarios incompletos
2- Enseñanza primaria, Graduado escolar
3- Bachiller, COU
4- Formación profesional
5- Escuelas universitarias, Magisterio, Perito, Diplomaturas, etc
6- Estudios universitarios superiores
- 25- Situación laboral actual ☐
1- Ama de casa
2- Empleada (empresa pública o privada)
3- Autónoma
4- Estudiante
5- En paro

En el caso de las mujeres que trabajan fuera de casa:

- 26- ¿En qué tipo de empresa o negocio trabaja?. (Precisar lo más posible: "fábrica textil" no sólo "fábrica"; "Banco", no sólo "oficina")

27- ¿En qué consiste su trabajo?

PADRE

28- Edad del padre

☐☐

29- Situación laboral del padre

☐

- 1- Empleado
- 2- Autónomo (empresa pública o privada)
- 3- Estudiante
- 4- En paro

En el caso de los trabajadores:

30- ¿En qué tipo de empresa o negocio trabaja?

31- ¿En qué consiste su trabajo?. (Precisar lo más posible: "soldador de acero", no sólo "soldador", "ayudante de albañil" no sólo albañil, etc)

FACTORES RELACIONADOS CON EL ESTILO DE VIDA

32- ¿Es fumadora?

1-Sí

2- No

☐

33- En el caso de las fumadoras ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

☐☐

34- ¿Fuma su marido?

1-Sí

2- No

☐

35- En el caso de los fumadores ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?

☐☐

ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS Y MÉDICOS

36- Paridad

☐☐

37- Antecedentes de infertilidad

1- Sí 2-No

☐

38- Antecedentes de abortos

1- Sí 2-No

☐

39- Antecedentes de fetos muertos

1- Sí

2-No

☐

40- Tiene o ha tenido durante el embarazo alguna de las siguientes enfermedades

1- Sí

2-No

- | | |
|--------------------------------|--------------------------|
| 1- Toxemia | ☐ |
| 2- Anemia | ☐ |
| 3- Diabetes | ☐ |
| 4- Infección | ☐ |
| 5- Enfermedad vascular renal | ☐ |
| 6- Hemorragia | ☐ |
| 7- Cardiopatía | ☐ |
| 8- Lesión durante la gestación | ☐ |
| 9- Otras | ☐ |

ANTECEDENTES PERINATALES Y POSTNATALES

Patología respiratoria

- | | | | |
|---|-------|------|--------------------------|
| 41- Antecedente de enfermedad de membrana hialina | 1- Sí | 2-No | ☐ |
| 42- En caso afirmativo. ¿Qué grado? | | | ☐ |
| 1- Grado I/II | | | |
| 2- Grado III/IV | | | |

- | | | | |
|---|-------|------|--------------------------|
| 43- Antecedente de distress transitorio | 1- Sí | 2-No | ☐ |
| 44- Antecedente de S. Escape aéreo | 1- Sí | 2-No | ☐ |
| 45- ¿Precisó ventilación mecánica? | 1- Sí | 2-No | ☐ |

En caso afirmativo:

- | | | | |
|---|-------|------|---|
| 46- ¿Precisó ventilación convencional? | 1- Sí | 2-No | ☐ |
| 47- ¿Durante cuántos días? | | | ☐ ☐ |
| 48- ¿Precisó VAFO? | 1- Sí | 2-No | ☐ |
| 49- ¿Durante cuántos días? | | | ☐ ☐ |
| 50- Duración de O2 suplementario | | | ☐ ☐ |
| 51- ¿Se le administró surfactante? | 1- Sí | 2-No | ☐ |
| 52- Antecedente de displasia broncopulmonar | 1- Sí | 2-No | ☐ |

Patología cardiovascular

- | | | | |
|---|-------|------|--------------------------|
| 53- Antecedente de ductus arterioso persistente | 1- Sí | 2-No | ☐ |
|---|-------|------|--------------------------|

- 54- En caso afirmativo, ¿Precisó tratamiento? ☐
- 1- No
 - 2- Indometacina
 - 3- Quirúrgico
- 55- ¿Precisó tratamiento vasopresor? 1- Sí 2-No ☐
- 56- ¿Precisó transfusiones? 1- Sí 2-No ☐
- 57- Antecedente de HPIV? 1- Sí 2-No ☐
- 58- En caso afirmativo, ¿Qué grado? ☐
- 1- Grado I/II
 - 2- Grado III/IV

Infección postnatal

- 59- Antecedente de infección postnatal 1- Sí 2-No ☐
- 60- En caso afirmativo, ¿Qué tipo? ☐
- 1- Sepsis
 - 2- Meningitis
 - 3- Bronconeumonía
 - 4- Otras

Enterocolitis necrotizante

- 61- Antecedente de enterocolitis necrotizante 1- Sí 2-No ☐
- 62- En caso afirmativo, ¿Precisó tratamiento...? ☐
- 1- Médico
 - 2- Quirúrgico

Malformaciones

- 63- Antecedente de malformaciones 1- Sí 2-No ☐
- 64- En caso afirmativo, ¿Qué tipo? ☐
- 1- cromosomopatías
 - 2- cardiovasculares
 - 3- gastrointestinales
 - 4- renales

FACTORES RELACIONADOS CON LA NUTRICIÓN

- 65- Edad al inicio de la nutrición parenteral (días) ☐ ☐

66- Duración de la nutrición parenteral (días)		☐	☐
67- Edad al inicio de la nutrición enteral (días)		☐	☐
68- Tipo de nutrición enteral		☐	
1- Lactancia materna			
2- Fórmula del prematuro			
3- Mixta			
69- ¿Recibió suplementos proteicos?	1- Sí	2-No	☐
70- Peso mínimo alcanzado (gramos)		☐	☐
71- Edad a la que alcanzó el peso mínimo (días)		☐	☐
72- Edad a la que recupera el peso al nacimiento (días)		☐	☐
73- Antecedente de tratamiento con corticoides	1- Sí	2-No	☐
74- En caso afirmativo, ¿Qué tipo?			☐
1- Sistémicos			
2- Inhalados			
75- Antecedente de tratamiento con diuréticos	1- Sí	2-No	☐
76- Antecedente de osteopenia del prematuro	1- Sí	2-No	☐
77- En caso afirmativo, ¿Precisó tratamiento?	1- Sí	2-No	☐
78- ¿Durante cuántos días?		☐	☐
79- Antecedente de reflujo gastroesofágico	1- Sí	2-No	☐
80- ¿Precisó tratamiento farmacológico?	1- Sí	2-No	☐

SOMATOMETRIA DE LOS PADRES:

81- Talla de la madre (cm)	☐	☐	☐
82- Talla del padre (cm)	☐	☐	☐
83-Obesidad familiar	1- SI	2 – NO	☐

DATOS DEL PEDIATRA:

NOMBRE Y APELLIDOS:

TELEFONO:

DIRECCION DEL CENTRO DE SALUD:

	10 MESES	18 MESES	24 MESES
PESO			
TALLA			
PC			
IMC			
EPCB			
PB			

COEF DESA	10 MESES	18 MESES	24 MESES
MOTOR			
C. OCULO-MOT			
LENGUAJE			
SOCIAL			
CD MEDIA			

10.8 Hojas de Alimentación Complementaria (Beikost).



HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO DE ALICANTE
Y CENTRO DE ESPECIALIDADES BABEL

BEIKOST: la ALIMENTACIÓN COMPLEMENTARIA se realizará según el calendario siguiente:

- 5 meses: papilla de cereales sin gluten y zumos de fruta natural.
- 6 meses: puré de verduras con carne (1º pollo 50g ,2º ternera)
- 6 meses ½ : papilla de frutas natural sin azúcar ni galletas.
- 8 meses: gluten- cereales con gluten, galletas, pan.
- 8 1/2 meses: yogurt natural.
- 9 meses: pescado blanco (1 o 2 veces/ semana), queso fresco.
- 11 meses: legumbres (guisantes, lentejas, garbanzos...)
- 12 meses: huevo entero, jamón york, sopa.

NOTA: los niños nacidos con 27sem o menos de edad gestacional deberán introducir el beikost (alimentación complementaria) dos meses más tarde de lo referido en este calendario y los de 28 a 31 semanas deberán introducirlo UN mes más tarde de lo indicado

10.9 Hoja de control de volumen de leche ingerida

CONTROL DE VOLUMEN DE LECHE INGERIDA

Nombre y Apellidos:

MES:

Nº Hª:

Nº de REGISTRO:

Peso M.:

	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	TOTAL
1									
2									
3									
4									
5									
6									
7									
8									
9									
10									
11									
12									
13									
14									
15									
16									
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									
26									
27									
28									
29									
30									
31									
VOL UMEN MEDIO DE LECHE DIA /MES									