

Universidad de Barcelona
Facultad de Medicina
Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Anatomía
Área de Pediatría

**Título: CRECIMIENTO Y COMPOSICIÓN CORPORAL
EN PREMATUROS EXTREMOS ALIMENTADOS
MEDIANTE FÓRMULAS CON DIFERENTE CONTENIDO
PROTEICO-CALÓRICO**

Trabajo realizado para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía

Presentado por Juan Antonio Costa Orvay

Programa del doctorado: Fisiopatología infantil. Bienio 2004-2006

**Dirección: Juan Antonio Costa Orvay. Servicio de Pediatría. Hospital Can Misses.
C/ Corona s/n. 07817 Ibiza (Balears).**

Tel: 675802333.

E-Mail: curune@yahoo.es

Dirigido por el Profesor Josep Figueras

El Dr. José Figueras Aloy, Catedrático del Departamento de Obstetricia y Ginecología, Pediatría, Radiología y Anatomía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "Crecimiento y composición corporal en prematuros extremos alimentados mediante fórmulas con diferente contenido proteico-calórico" que presenta el doctorando D. Juan Antonio Costa Orvay, ha sido realizado bajo mi dirección y reúne a mi juicio la originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y optar al Título de Doctor por la Universidad de Barcelona.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Barcelona, a 3 de Septiembre de 2008.

EL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL



Fdo: Josep Figueras Aloy

A mi mujer Encarni, por su comprensión...

A mis hijos Pau y Laia, por los momentos robados...

A mis padres, por su constante apoyo...

*A los profesores Josep Figueras y Rafael Jiménez, por
suponer un ejemplo a todos aquellos a los que aun nos queda
mucho camino por recorrer...*

*A todo el personal de la Unidad neonatal del Hospital
Clínic-Maternidad, por su comprensión, ayuda y amistad...*

*Que la comida sea tu alimento y el alimento tu
medicina...*

Hipócrates(s. V AC-s. IV AC) Médico griego.

1. INTRODUCCIÓN	Pag 13
2. FUNDAMENTOS TEÓRICOS	Pag 25
3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	Pag 59
4. PACIENTES Y MÉTODOS	Pag 61
5. RESULTADOS	Pag 69
6. DISCUSIÓN	Pag 101
7. CONCLUSIONES	Pag 119
8. BIBLIOGRAFÍA	Pag 123

INTRODUCCIÓN

Se define al recién nacido prematuro extremo como aquel recién nacido cuya edad gestacional se corresponde con menos de 32 semanas de gestación.

De la definición previa se desprende que el recién nacido prematuro extremo es, en realidad, un feto desplazado de su hábitat natural: la placenta. De modo que, es lógico comprender que, en realidad, su crecimiento ideal debe corresponderse en la medida de lo posible con el crecimiento intrauterino¹. Sin embargo se debe tener en cuenta que en los recién nacidos prematuros extremos es esperable una pérdida de peso durante los primeros días de vida de hasta el 10-20 %². Esta pérdida de peso es atribuible hasta en el 50% a la contracción de los compartimentos de agua libre corporal tras el nacimiento^{3,4}.

Existen multitud de curvas de crecimiento fetal que pueden servir de guía a la hora de valorar si el crecimiento de nuestros pacientes es adecuado. Una de las más extendidas son las de Alexander et al⁵. Sin embargo, en nuestro caso, las de Carrascosa⁶ son de especial interés al haber sido realizadas en base a nuestra propia población.

Otras curvas de crecimiento existentes se han realizado tomando como referencia el crecimiento experimentado por un grupo de prematuros extremos. Dentro de ellas se puede destacar las realizadas por Pauls et al⁷, en las cuales se toma como referencia el desarrollo antropométrico experimentado por un grupo de prematuros extremos de peso inferior a 1000 g alimentados mediante una “nutrición agresiva”. Sin embargo, a pesar de utilizar una nutrición más agresiva, el crecimiento experimentado por este grupo de pacientes sigue sin ser el ideal.

Actualmente se define la restricción del crecimiento extrauterino como el peso, longitud y perímetro craneal inferior al P₁₀ para los valores antropométricos recomendados para su edad gestacional corregida⁸.

Los recién nacidos prematuros extremos (< 32 semanas de gestación) de muy bajo peso (< 1500 g) nacen en un momento de rápido crecimiento intrauterino. Se trata de un periodo especialmente crítico, en el cual existe un importante desarrollo de los diferentes órganos, especialmente del sistema nervioso central. Sin embargo, estos pacientes presentan unas reservas energéticas endógenas escasas para afrontar los nuevos requerimientos a los que serán sometidos en la vida postnatal en caso de nacer prematuramente. De hecho, la restricción del crecimiento extrauterino supone en la mayoría de los recién nacidos prematuros extremos un problema muy importante^{8,9}, cuya gravedad es mayor cuanto mayor es la prematuridad del neonato. Hasta ahora ha sido imposible conseguir mantener el ritmo de crecimiento intraútero, tal como recomienda la Academia Americana de pediatría¹, una vez el prematuro extremo ha iniciado la vida extraútero. En los últimos años han ido apareciendo numerosos trabajos que han ofrecido datos sobre la importante restricción de crecimiento extrauterino que presentan los recién nacidos prematuros extremos. Frecuentemente el peso, longitud y perímetro craneal de los recién nacidos prematuros extremos se encuentra 2 o más desviaciones estándar por debajo de los estándares intrauterinos.

Un estudio llevado a cabo por la NICHD (National Institute For Child and Human Development) entre 1995-1996 en 14 centros norteamericanos, y que incluyó a 4438 recién nacidos con peso inferior a 1500 g evidenció que, si bien existía un retraso del crecimiento intrauterino en el 22% de los pacientes al nacimiento, a las 36 de edad gestacional corregida hasta un 97% de los pacientes presentaban restricción de crecimiento. Esta restricción de crecimiento persistía en el 40% de los pacientes a los 18 meses de edad corregida¹⁰. En 2003 Clark et al¹¹ presentaron un trabajo que volvía a evidenciar la severidad de la restricción de crecimiento extrauterino que experimentan estos pacientes y como esta

restricción de crecimiento es inversamente proporcional al peso del nacimiento. Estos datos se esquematizan en la tabla 1.

Tabla 1. Restricción de crecimiento al alta en prematuros extremos según Clark et al.

EG (Semanas)	n	Peso $\leq P_{10}$ al alta (%)	Longitud $\leq P_{10}$ al alta (%)	PC $\leq P_{10}$ al alta (%)
23	100	66 (71)	76 (93)	43 (46)
24	313	191 (64)	206 (80)	134 (47)
25	509	304 (62)	353 (84)	195 (41)
26	708	361 (54)	407 (72)	212 (32)
27	856	384 (46)	448 (67)	211 (26)
28	1104	438 (41)	498 (56)	223 (21)
29	1317	454 (35)	499 (47)	234 (19)
30	1743	534 (31)	535 (38)	252 (15)
31	2396	632 (27)	583 (32)	311 (14)
32	3521	793 (23)	641 (25)	378 (12)
33	5166	1140 (22)	772 (22)	534 (12)
34	6638	1488 (23)	787 (20)	648 (13)
Total	24371	6785 (28)	5805 (34)	3375 (16)

Esta restricción de crecimiento postnatal podría condicionar el futuro desarrollo antropométrico, dado que varios estudios han sugerido que existe un periodo ventana crítico en el cual el catch-up sería posible. Pasado este periodo, de no existir un crecimiento recuperador, éste no tendría lugar en los años siguientes^{12,13}.

A raíz de estos estudios en el Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona se realizó un estudio retrospectivo de los años 2002-2003, cuyos datos no han sido publicados, que incluyó a 77 recién nacidos de muy bajo peso. En este estudio se confirmó una restricción de crecimiento extrauterino en los prematuros extremos en nuestro propio medio a pesar de recibir unos aportes nutricionales adecuados según las recomendaciones actuales. Este hecho queda esquematizado en la gráfica 1 con la caída de la Z-score, con respecto a los estándares fetales, para los diferentes valores antropométricos (valores de referencia extraídos de las gráficas de crecimiento intrauterino de Alexander et al⁵).

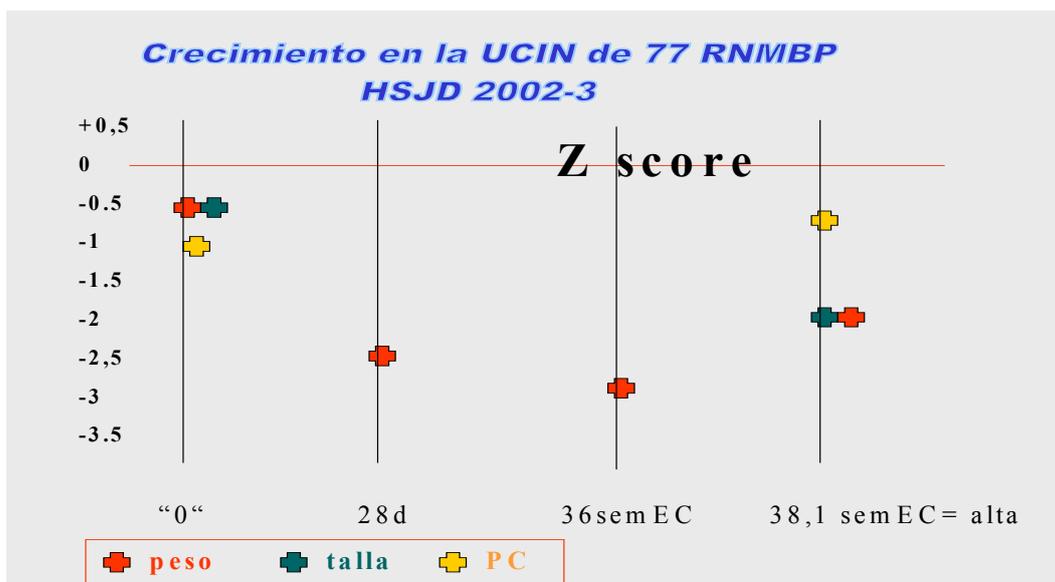


Figura 1. Caída del Z-score en prematuros extremos con respecto a estándares fetales

No existe una única causa que explique la restricción de crecimiento postnatal en estos pacientes. Sino que se trata de un fenómeno de etiología multifactorial. Entre las causas destacables se encuentran anomalías endocrinas, aumento de los requerimientos nutricionales por procesos intercurrentes en una población con una gran morbilidad (sepsis, enterocolitis necrotizante, broncodisplasia pulmonar...), el uso de esteroides, etc... Pero una de las causas fundamentales es una nutrición inadecuada¹⁴. De hecho, Embleton et al cifran en un 45% la influencia de la dieta en esta restricción del crecimiento postnatal¹⁵.

Esta malnutrición viene condicionada por un aporte insuficiente de nutrientes en una población con escasas reservas proteico-energéticas que presenta unas elevadas demandas nutricionales, y en los cuales la alimentación se ve limitada, de forma importante, por la inmadurez de los sistemas y el consecuente riesgo de intolerancia².

La malnutrición proteico-calórica a la que se ven sometidos estos pacientes se ha relacionado con múltiples problemas. El más evidente es la citada restricción de crecimiento postnatal^{8,16}. Este problema no se limita a los primeros años de vida, sino que estos pacientes mantienen un desarrollo, para todas las variables del crecimiento, por debajo de lo esperado por su condición genética en todas las edades^{17,18}. En este sentido, una de las consecuencias más preocupantes es la relación entre el retraso en el desarrollo antropométrico y el retraso psicomotor^{19,20,21,22,23}. De hecho, parece que el desarrollo psicomotor podría optimizarse previniendo el “insulto nutricional”^{14,22,24,25,26}.

Otros fenómenos asociados a la desnutrición han sido una mayor tasa de infecciones o mayores requerimientos de soporte ventilatorio²⁷.

Sin embargo, los efectos de la malnutrición en esta etapa fundamental de la vida no se limitan a la edad pediátrica, sino que una noxa por malnutrición en momentos críticos de la vida, como la etapa fetal y

neonatal, podría conducir a cambios fisiológicos que finalmente tendrían una manifestación clínica en la edad adulta con el denominado síndrome metabólico: hipertensión arterial, dislipemia, obesidad, diabetes mellitus, osteoporosis y cardiopatía isquémica.^{28,29,30,31,32,33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46,47,48,49,50,51,52,53,54,55}

Ante los datos previamente expuestos, muchos grupos de trabajo se han planteado aumentar los aportes nutricionales recomendados actualmente con la finalidad de prevenir la malnutrición. A raíz de este interés ha surgido el concepto de “nutrición agresiva en prematuros extremos”. Esta nueva tendencia implicaría un inicio precoz de la nutrición y unos aportes nutricionales cercanos a los aportes placentarios^{9,14,56}. Los objetivos fundamentales de este incremento de aportes nutricionales en recién nacidos prematuros extremos son:

- 1• Lograr un crecimiento lineal que se aproxime al evidenciado por el feto.

- 2• Lograr una composición corporal y un desarrollo psicomotor similar al que experimenta un feto de su misma edad gestacional.

- 3• Disminuir la morbimortalidad: menos infecciones, menos necesidad de soporte ventilatorio, déficits neurológicos irreversibles...

A raíz de los datos expuestos, y siguiendo esta nueva línea de trabajo, desde mayo del año 2005, en el Hospital Sant Joan de Déu y en el Hospital Clínico de Barcelona se inició una nueva pauta de alimentación en prematuros extremos que incluye:

1• Un inicio precoz de la alimentación parenteral con tal de minimizar la interrupción de nutrientes al recién nacido una vez suspendido el aporte placentario. Desde el primer momento se inician unos aportes nutricionales proteico-energéticos adecuados a las nuevas necesidades del prematuro extremo para evitar un estado de catabolismo. Según estudios recientes el paciente requeriría, durante estas primeras horas de vida, al menos 60 kcal/kg/día (incluidos 2,5 g/kg/d de proteínas) para prevenir el estado catabólico; y unos aportes de 80-90 kcal/kg/d (incluidos 3,5-4 g/kg/d de proteínas) para mantener el ritmo de crecimiento que presenta intraútero^{57,58}.

2• De no existir ninguna circunstancia clínica que lo contraindique, se inicia la alimentación enteral en las primeras 24 horas de vida a dosis crecientes hasta retirar la alimentación parenteral al 9º día de vida. Tal como queda especificado en la tabla 2.

3• Posteriormente los pacientes son alimentados con leche de prematuros y/o leche materna fortificada a 160-180 cc/kg/d.

Tabla 2. Protocolo de nutrición agresiva Hospital Sant Joan de Déu

NUTRICIÓN PARENTERAL								
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Proteínas (g/kg/día)	2,5	3	3	3	2,5	2,5	2	1,5
Glucosa (g/kg/d)	8,6	8,6	8,6	8,6	7,9	7,2	5,8	2,9
Lípidos (g/kg/día)	2	2,5	3	2,5	2	2	1,5	1
Kcal/kg/día	64,4	71,4	76,4	71,4	61,6	58,8	46,2	27,5
g N ² /Kcal no prot	1/136	1/124	1/134	1/124	1/129	1/122	1/120	1/135
NUTRICIÓN ENTERAL								
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Leche Prematuros/leche materna (ml/kg/d)	4	8	16	32	48	72	96	120
Proteínas (g/kg/día)	0,08	0,17	0,35	0,7	1,1	1,6	2,2	2,7
Kcal/kg/día	3	6,4	12,8	25,6	38,4	57,6	76,8	96
NUTRICIÓN GLOBAL:								
	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8
Proteínas totales (g/kg/día)	2,6	3,1	3,3	3,7	3,6	4,1	4,2	4,2
g N ² /Kcal no prot	1/136	1/125	1/135	1/141	1/150	1/148	1/155	1/155
Kcal/kg/día	67,4	77,8	89,2	97	100	116,4	123,3	123,5

Tras la instauración de esta nueva pauta de nutrición agresiva en prematuros extremos se monitorizó prospectivamente la evolución de estos pacientes y se comparó con la evolución presentada por prematuros extremos alimentados con una nutrición estándar en nuestra unidad neonatal durante los dos años antes al cambio de protocolo (datos recogidos retrospectivamente). Si bien la introducción de esta alimentación precoz y agresiva demostró amortiguar la pérdida de peso inicial no consiguió mejorar el peso a las 36 semanas de edad gestacional corregida. Ver tabla 3.

Tabla 3. Evolución antropométrica en alimentación agresiva Vs estándar

	Alimentación	Media	DS
Edad gestacional	Agresiva	27,9	2,2
	Estándar	28,6	2,1
Peso neonatal	Agresiva	1098,5	308,5
	Estándar	1104,7	220,5
Talla neonatal	Agresiva	37,6	3,1
	Estándar	37,1	2,7
Peso mínimo	Agresiva	1024,2	251,8
	Estándar	978,5	207,4
Día peso mínimo	Agresiva	4,7	1,3
	Estándar	5,4	8,3
% pérdida peso	Agresiva	10,5	2,8
	Estándar	11,4	5,0
Día recuperación peso neonatal	Agresiva	13,3	4,3
	Estándar	15,4	10,6
Peso 28 días vida	Agresiva	1435,9	441,0
	Estándar	1383,9	355,6
Peso 36 EGC	Agresiva	1893,1	305,9
	Estándar	1944,6	347,9

Estos resultados pueden deberse a que estos incrementos en los aportes nutricionales aportados no deben limitarse a los primeros días de vida. De modo que los prematuros extremos en recuperación requerirían unos aportes proteico energéticos superiores a las recomendaciones internacionales actuales^{59,60,61} durante todo el ingreso. Estas recomendaciones actuales quedan esquematizadas en la tabla 4.

Tabla 4. Recomendaciones nutricionales internacionales en prematuros extremos

Nutriente	ESPGHAN	Canadian Pediatric Society	AAPCON
Energía (Kcal/kg/d)	110-130	105-135	105-130
Proteína (g/kg/d)	2.9-3.6	3.0-3.6	3.5-4
Ratio Proteínas/energía (g/100 kcal)	2.25-3.1	2.5-3.0	2.9-3.3
Carbohidratos (g/kg/d)	8.4-16.8	7.5-15.5	10.0-14.0
Grasas (g/kg/d)	5.3-7.2	4.5-6.8	5.4-7.2

Ya en 1998, Carlson et al⁶² recomendaba aumentar los aportes proteico-calóricos administrados a los prematuros extremos en recuperación para evitar la restricción de crecimiento. En 2001 Embleton et al¹⁵ cifró, mediante un estudio prospectivo en el que incluyó a 105 prematuros extremos, el déficit calórico y proteico acumulado a las 5 semanas de vida en 813 +/- 542 kcal/kg y 23 +/- 12 g/kg para los recién nacidos prematuros menores de 30 semanas de gestación y 382 +/- 263 kcal/kg y 13 +/- 15 g/kg para los recién nacidos prematuros mayores o iguales a 31 semanas de gestación. En base a este estudio los autores sugerían que las necesidades para el “catch-up” deberían añadirse a las necesarias para el crecimiento “normal”.

Por tanto, los requerimientos nutricionales de los prematuros extremos en recuperación parecen ser difíciles de aportar con las fórmulas actuales o con leche materna no fortificada^{9,14}. Sin embargo, los regímenes de suplementación óptimos aun no están definidos⁵⁶.

Muchos grupos han valorado los efectos sobre el crecimiento antropométrico de diferentes intervenciones a nivel nutricional. Carver et al⁶³ realizaron un ensayo clínico en el cual dividieron a un grupo de pretérminos en un subgrupo alimentado con fórmula enriquecida con 22 cal/oz y otro subgrupo con 20 cal/oz desde el alta hasta los 12 meses de edad corregida. El subgrupo de prematuros con peso neonatal menor de 1250 g alimentados con una fórmula suplementada presentaban a los 6 meses un peso y talla estadísticamente superior; y presentaban un perímetro craneal significativamente mayor a los 1, 2, 6 y 12 meses. De forma similar Lucas et al⁶⁴ administró al alta de forma aleatoria a prematuros una fórmula estándar enriquecida, una fórmula estándar o lactancia materna no fortificada hasta los 9 meses de edad corregida. Los pacientes alimentados con fórmula enriquecida presentaban a los 9 meses un peso y talla estadísticamente superior. No hubo diferencias en lo que respecta al

perímetro craneal o al desarrollo psicomotor (este último punto valorado a los 12-18 meses).

Sin embargo, pocos estudios han valorado la repercusión sobre la composición corporal de la administración de un suplemento proteico y/o calórico en prematuros extremos en recuperación. En el año 2004 Romera et al⁶⁵ presentó un trabajo, que fue motivo de una tesis doctoral, en el cual se demostraba, mediante balance energético y de macronutrientes, como el aumento de energía aportada a prematuros extremos en recuperación, independientemente de cual fuera el origen de estas calorías, se almacenaba en forma de tejido adiposo sin promover la acritud de masa magra. Estos datos, conjuntamente con los obtenidos por Reichman et al⁶⁶ en 1981 refuerzan la idea de que un aporte insuficiente de energía impide la utilización adecuada de las proteínas para el crecimiento; de la misma manera que un aumento de los aportes calóricos con un aporte deficitario de proteínas conduce a la transformación de la energía sobrante en tejido adiposo. Sin embargo, este aumento de la adiposidad se ha relacionado con obesidad, riesgo metabólico y cardiovascular en la edad adulta⁶⁷.

Siguiendo la línea iniciada por Romera et al⁶⁵, en los siguientes apartados se planteará un trabajo que pretende valorar el impacto de un aumento de los aportes tanto energéticos como proteicos sobre el crecimiento y la composición corporal en prematuros extremos en recuperación.

No se ha encontrado otra referencia que valore el impacto sobre el crecimiento y la composición corporal de una fórmula hiperproteica e hipercalórica en prematuros extremos en recuperación durante su hospitalización.

FUNDAMENTOS TEÓRICOS

Valoración del estado nutricional en prematuros:

La evaluación del estado nutritivo consiste en la determinación del grado de salud de un individuo desde el punto de vista de su nutrición.

El estudio de valoración nutricional permite optimizar las intervenciones nutricionales a fin de obtener un crecimiento máximo sin efectos secundarios. Los métodos disponibles se podrían clasificar en métodos antropométricos, métodos de laboratorio y estudios de composición corporal.

1.Exploración antropométrica (antropometría nutricional):

La exploración antropométrica evalúa el estado de nutrición mediante la obtención de una serie de medidas corporales cuya repetición en el tiempo y confrontación con los patrones de referencia permitirá:

- 1) El control evolutivo del estado de nutrición y su respuesta objetiva al tratamiento.
- 2) La detección de desviaciones de la normalidad.
- 3) La clasificación del estado nutritivo por exceso o defecto

La antropometría nutricional tiene como ventajas la sencillez en la recogida de datos y su reproducción. Algunos indicadores tienen una gran precisión, aventajando a otros métodos más complejos, cuyo uso se ha restringido en general a trabajos de investigación y no a la práctica clínica.

La recogida de los datos debe efectuarse siguiendo una técnica cuidadosa, según normas aceptadas internacionalmente, que, por un lado, minimice el error sistemático de medición interobservador e intraobservador, aportando precisión y fiabilidad, y por otro lado permita la

comparación y reproducibilidad de resultados obtenidos en diferentes poblaciones⁶⁸.

Existen diferentes parámetros antropométricos de utilidad en la evaluación nutricional, entre ellos destaca el peso, la talla-longitud, el perímetro cefálico, el perímetro braquial, el perímetro torácico, el perímetros de la cintura, abdomen y caderas, el perímetro del muslo y los pliegues cutáneos.

1.1.Peso:

Constituye un indicador de la masa y el volumen corporal. En la práctica es la media antropométrica más utilizada. Existen multitud de tipos de balanzas que deben ser equilibradas periódicamente.

1.2.Talla/longitud:

Constituye la medida lineal básica y refleja el crecimiento esquelético. La longitud debe medirse en recién nacidos en decúbito supino. Es preciso evaluar los resultados en milímetros. Se prefieren los tallómetros tipo Harpenden⁶⁹.

1.3.Perímetro cefálico:

Se obtiene midiendo la circunferencia máxima del cráneo con una cinta métrica inextensible que pasa por la glabella y el opistocráneo. El perímetro craneal está estrechamente relacionado con el crecimiento cerebral y el desarrollo psicomotriz postnatal^{70,71}.

1.4. Perímetro braquial:

Se determina midiendo la línea perpendicular del brazo izquierdo, en el punto equidistante de ambos extremos del húmero: acromion y olécranon. Contribuye a determinar el estado nutritivo en los grupos de edades inferiores. Se considera una medida de delgadez, de gran utilidad por su sencillez en países subdesarrollados⁷². Aporta información respecto a la cantidad de tejido magro y graso del brazo. Al igual que la valoración del perímetro torácico, muslo, cintura, abdomen o caderas y la valoración de los pliegues cutáneos tiene la desventaja de que existen escasos estándares de referencia en prematuros extremos^{73,74}.

1.5. Perímetro torácico:

Se calcula pasando la cinta métrica por las areolas mamarias. Es poco preciso y tiende a ser abandonado como medida antropométrica nutricional.

1.6. Perímetros de cintura, abdomen y caderas:

Para su obtención se mide el perímetro de la cintura, del abdomen (por la parte más sobresaliente) y de la cadera (la mayor medición conseguida, pasando la cinta por las nalgas). El perímetro abdominal y el índice cintura-cadera han sido utilizados como indicador de obesidad y riesgo metabólico en el adulto. Se trata de marcadores de nutrición imprecisos que tienen escasa utilidad en la valoración del neonato.

1.7. Perímetro del muslo:

Aporta información fundamentalmente en estados de obesidad y no es una medición habitual en la antropometría nutricional de los recién nacidos.

1.8. Pliegues cutáneos:

Se practican en el hemicuerpo izquierdo. Tienen por objeto medir la cantidad de grasa subcutánea. Según estudios recientes, realizados para validar esta técnica en recién nacidos prematuros mediante TOBEC y dilución de isótopos, se estima que, una vez la grasa corporal ha alcanzado los 100 g, la proporción de grasa subcutánea con respecto a la masa grasa total se mantiene relativamente constante: $34,6 \pm 9,8\%$ ⁷⁵.

Se utiliza un calibrador que mantenga una presión constante sobre las dos ramas del aparato. El más utilizado es el Holtein Skinfold Caliper, cuya precisión es de 0,2 mm. Necesita una técnica cuidadosa y una cierta experiencia con objeto de minimizar el error intraobservador e interobservador.

Se miden los pliegues en las regiones izquierdas tricpital, bicipital, subescapular y suprailíaca. El pliegue cutáneo del tríceps se realiza en el punto equidistante entre el acromion y el olécranon. El pliegue cutáneo del bíceps se obtiene en el punto medio de la línea que pasa entre el centro de la fosa antecubital y la cabeza del húmero. El pliegue cutáneo subescapular se toma en la vertical del ángulo inferior de la escápula, inmediatamente por debajo. El pliegue cutáneo suprailíaco se mide un centímetro por encima y dos por dentro de la espina suprailíaca anteroposterior. Se admite que el pliegue del tríceps estima la obesidad generalizada, mientras que el

pliegue subescapular mide preferentemente la obesidad troncular. El pliegue tricípital parece ser el que mayor correlación presenta con la masa grasa total valorada por otros métodos.

Para la mejor interpretación de las medidas se precisan observaciones seriadas de las mismas contrastando los datos con estándares de referencia, debido a que una medición aislada suele tener poco valor⁷⁶.

En general se considera una aproximación a la masa grasa corporal, sin embargo en la valoración de prematuros extremos con peso inferior a 2000 g no dispone de suficiente precisión^{75,77}.

1.9.Elaboración de índices o razones

Con el fin de clasificar el grado de nutrición, evaluar su cronicidad y realizar el seguimiento, es útil el empleo de índices o razones, siempre que sean interpretados adecuadamente. Algunos de ellos sirven, además, para intentar cuantificar los distintos componentes de la masa corporal⁷⁸. Se suelen dividir en:

- 1) *Relativos al peso y talla*

- 2) *Relacionados con la composición corporal.*

Relativos al peso y talla:

Éstos, como el peso y la talla, pueden ser útiles como indicadores del volumen corporal, así como para comparar el estado nutricional entre diversas poblaciones. Destaca, por ser el más usado, el índice de masa corporal (Peso/Talla²). Sin embargo, tiene el inconveniente, como la mayoría de las medidas que incluyen el peso, que no discrimina entre los diferentes compartimientos corporales: esquelético, graso, proteico o muscular. Asimismo, su uso tiene escaso valor en niños menores de seis años.

Relacionados con la composición corporal:

La valoración de la grasa total corporal se realiza con las medidas de los pliegues cutáneos o de los perímetros. La masa total no grasa es la diferencia entre masa total y masa grasa. Hay multitud de fórmulas e índices que tratan de estimar los compartimientos graso y muscular.

Uno de los más utilizados es la relación entre el pliegue del tríceps y el perímetro braquial: combinando la grasa subcutánea del tríceps, obtenida con el pliegue cutáneo, con el perímetro braquial se puede estimar el área muscular y el área grasa a través del nomograma de Gurney y Jelliffe. En general se considera que el área muscular mide la reserva proteica, mientras que la grasa estima la energética.

1.10.Comparación de los datos con estándares de referencia:

Los resultados obtenidos, considerando los valores aislados o los índices deducidos de ellos, se comparan con patrones o estándares (tablas, gráficas) de referencia. Las tablas o gráficas suelen presentar los datos, para cada edad y sexo, de manera que constan los valores de la media, mediana y desviación estándar. Sin embargo, se presentan muy frecuentemente en forma percentilada porque así facilitan la comprensión. Otra manera de interpretar los datos es haciendo uso de la puntuación típica (Z score) obtenida de los valores de las medias y las desviaciones estándares del patrón de referencia o estándar. Como patrón de referencia, el comité de expertos de la OMS recomienda contar con tablas locales siempre que cumplan unas condiciones mínimas; en nuestro país se han difundido las gráficas obtenidas por Carrascosa et al⁶. Como patrón internacional se recomiendan las tablas de la NCHS⁷⁹. Recientemente se ha publicado la versión 2000 del CDC (Center for Disease Control)⁸⁰ que las sustituye en Estados Unidos. Sin embargo, se debe ser cuidadoso a la hora de utilizar estas tablas en la monitorización del crecimiento del prematuro, dado que en la elaboración de éstas fueron excluidos los neonatos con peso de nacimiento inferior a 1500 g. En Europa se ha elaborado un patrón de crecimiento para niños europeos de 0-5 años en base a un estudio multicéntrico (Euro-Growth 2000)⁸¹.

Es muy importante valorar los cambios a lo largo del tiempo ya que una medida aislada tiene poco valor. Las mediciones seriadas van a permitir:

- a) Construir un **perfil de desarrollo** del niño

b) Calcular su **velocidad de crecimiento** y hacer el seguimiento longitudinal que permite mostrar cuál es el canal de crecimiento y detectar desviaciones de los percentiles habituales. Esto aporta una información extraordinariamente importante para interpretar el crecimiento y estado de nutrición de un niño.

2.Exploración mediante métodos de laboratorio:

Se utilizan para detectar estados deficitarios subclínicos, de forma complementaria a otros métodos de valoración del estado nutricional. Se puede realizar pruebas estáticas y dinámicas.

Las pruebas estáticas consisten en la medición del nutriente en líquidos o tejidos biológicos: sangre total o alguna de sus fracciones, orina, saliva, pelo, líquido amniótico, uñas, piel, mucosa bucal...

Las pruebas dinámicas consisten en la medición de la producción de un metabolito anormal, la medición de los cambios en las actividades de ciertos componentes enzimáticos o sanguíneos o la valoración de las funciones fisiológicas derivadas del déficit de un nutriente.

2.1.Valoración del estado proteico:

Para la valoración del estado proteico se determinan: *proteínas somáticas, excreción de metabolitos en orina y balance nitrogenado.*

2.1.1.Proteínas somáticas:

Albumina sérica

La albúmina se sintetiza en el hígado. Se trata de la proteína plasmática más abundante, de hecho la cantidad total de albúmina es de 3 a 5 g/kg de peso corporal, encontrándose el 40-50 % en el espacio extravascular. Su vida media es de 14-21 días. Dado que se trata de una proteína con una vida media relativamente larga y un volumen de distribución amplio, se trata de un marcador de poca utilidad en el control de cambios nutricionales a corto plazo. Cabe tener en cuenta, en su

valoración, que durante los primeros 3 meses de vida los recién nacidos prematuros presentan niveles de albúmina, prealbúmina y proteína ligada al retinol menores a los presentados por recién nacido a término. Este hecho es debido a la disminución de la síntesis hepática de proteínas plasmáticas y al aumento del recambio proteico^{2,82,83}.

Proteína transportadora del retinol

Esta proteína es sintetizada en el hígado. Posee una vida media de 12 horas, por lo que responde rápidamente a cambios nutricionales. Muestra una correlación directa y estrecha con la prealbúmina en respuesta a la privación proteico-calórica y en la terapia nutricional. En estudios en prematuros extremos ha demostrado ser una excelente marcador del estado nutricional proteico⁸⁴. Pero la ingesta insuficiente de vitamina A y zinc puede interferir en la síntesis hepática de esta proteína, alterando su utilidad como monitor del estado nutricional proteico⁸⁵.

Transferrina sérica

Es el segundo marcador más investigado. Esta betaglobulina sérica se sintetiza en el hígado y se encuentra casi en su totalidad en el espacio intravascular. Posee una vida media de aproximadamente 9 días. Su principal función es el transporte de hierro, y por tanto su síntesis está estrechamente relacionada con los niveles corporales de este mineral. Como otros de estos marcadores actúa como reactante de fase aguda; alterándose en caso de sepsis, enfermedad hepática, edema y estados de crecimiento acelerado⁸⁶. Este hecho, conjuntamente con la estrecha relación de sus niveles con las reservas de hierro corporal, limita su utilidad como monitor del “status” proteico. De hecho en un estudio longitudinal demostró ser un parámetro de escasa utilidad en el control del déficit proteico-calórico en prematuros⁸⁷.

Prealbúmina sérica ligada a tiroxina

Se trata de una proteína de síntesis hepática cuya producción depende de los niveles de aminoácidos esenciales, especialmente triptófano. Posee una vida media de 2-3 días, por lo que se trata de un parámetro muy sensible en la detección precoz de la depleción o repleción proteica tras terapia nutricional⁸⁸. De hecho, en estudios realizados en prematuros extremos ha demostrado ser un marcador con una fuerte correlación estadística, no sólo con el estado nutricional proteico, sino también con el desarrollo de peso y talla durante la hospitalización⁸⁴.

Sin embargo, la utilidad de este marcador es limitada en pacientes que hayan recibido corticosteroides pre o postnatalmente, dado que éstos pueden duplicar los niveles plasmáticos de esta proteína durante las 2 semanas siguientes al tratamiento^{89,90}.

Eje Insulin-Like Growth Factor (IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3):

Se trata de unas proteínas con un papel importante en el crecimiento y diferenciación celular. Los niveles plasmáticos de IGF-I, IGFBP-2, IGFBP-3 vienen determinados por la edad gestacional y cronológica y por el estado nutricional^{91,92}. Smith et al⁹² demostraron en estudios en prematuros que los niveles plasmáticos de IGF-1 se correlacionaban de forma directa con la ingesta calórica y especialmente con la ingesta proteica. Los niveles de IGFBP-3 se correlacionaron tan sólo con la ingesta calórica. Por su parte, IGFBP-2 se correlacionó de forma inversa con la ingesta proteica.

Así pues, la valoración de este eje no sólo es de utilidad a la hora de determinar si la ingesta de macronutrientes es adecuada, sino que también permite valorar si el ratio proteínas/energía es óptimo.

Urea

Se trata de una proteína sintetizada en el hígado como producto de la degradación de aminoácidos. Aproximadamente el 80% de la urea producida es excretada por el riñón, representando una pérdida irreversible de nitrógeno corporal. Una parte marginal es excretada a la luz intestinal donde es hidrolizada a amonio y CO₂ por la microflora colónica. Este amonio es absorbido por la luz intestinal pudiendo ser reutilizado para la síntesis de aminoácidos no esenciales⁸³.

Algunos estudios han asociado niveles plasmáticos superiores de urea a un mayor crecimiento postnatal, un balance nitrogenado positivo y un mejor desarrollo psicomotriz^{93,94}. Se trata de un parámetro de difícil interpretación en prematuros extremos, dado que un incremento de los niveles puede representar una adecuada utilización y posterior oxidación de aminoácidos o bien una intolerancia a aminoácidos⁹⁵.

Perfil de aminoácidos séricos

Las relaciones entre aminoácidos séricos no esenciales y esenciales son índices utilizados en la valoración de los estados de malnutrición.

Pese a que, en la mayoría de unidades neonatales, la monitorización del perfil de aminoácidos séricos se ha limitado a la monitorización de la alimentación parenteral, se trata de un parámetro de utilidad en la valoración del estado nutricional proteico. Un estudio presentado por Polberger et al⁹⁶ evidenció como todos los aminoácidos séricos, con excepción de la taurina, la serina y la histidina, presentaban una buena correlación estadística con la ingesta proteica en prematuros extremos alimentados con leche materna suplementada con aporte proteicos.

2.1.2.Excreción de metabolitos proteicos por orina:

Índice de excreción de creatinina

Dado que existe una buena correlación entre la masa muscular y la excreción urinaria de creatinina, este parámetro permite valorar, de forma indirecta, la cantidad total de masa muscular existente en un organismo.

Excreción de 3-metilhistidina

La metilhistidina es un aminoácido que se encuentra exclusivamente en la actina de las fibras musculares y en la miosina de las fibras blancas. Al catabolizarse estos productos no se reutilizan en la síntesis proteica y por tanto se eliminan íntegramente por orina en forma de 3-metilhistidina. De forma que, la medición de este aminoácido en orina por cromatografía de alta resolución y la cromatografía líquida es proporcional a la masa muscular^{83,97}.

Pese a todo, se trata de una forma imprecisa de valorar la masa muscular corporal.

Excreción de 3-hidroxiprolina

Es un producto derivado de los componentes, solubles e insolubles, del colágeno de los tejidos calcificados o no. Es de utilidad el cálculo del índice hidroxiprolina/creatinina.

2.1.3. Balance nitrogenado

Se trata de la medida de los cambios que tienen lugar en la tasa de proteína corporal. El método se basa en la aceptación de que todo el nitrógeno corporal se incorpora al componente proteico. El balance nitrogenado puede valorarse de una forma directa, calculando las entradas o salidas de nitrógeno, o bien de una forma indirecta mediante la medición de la cinética de determinados aminoácidos marcados.

En el caso de la valoración directa del balance nitrogenado, las entradas pueden ser valoradas de forma precisa. Sin embargo, la precisión en la valoración de las pérdidas se ve comprometida por varios factores⁸³: en primer lugar por la imposibilidad de calcular las pérdidas capilares y a través de la respiración. En segundo lugar, por la dificultad que existe en prematuros para recoger todas las muestras de heces y orina sin que existan pérdidas. Además, cabe considerar que no toda la urea producida es excretada por el riñón, sino que una parte es eliminada al intestino donde puede ser metabolizada a amonio y CO₂.

En el caso de la valoración de la cinética de aminoácidos mediante trazadores, debe tenerse en cuenta que la dinámica de un único aminoácido puede no ser representativo del metabolismo proteico corporal⁸³.

Pese a todo, en prematuros, la acreción de proteínas podría ser un índice de control del estado nutricional más preciso que la evolución antropométrica⁸³.

3. Análisis de la composición corporal (ACC)^{98,99,100,101}:

Dentro de la valoración del estado nutricional es de gran utilidad el análisis de la composición corporal. Éste permite conocer las proporciones de los distintos constituyentes principales del cuerpo humano. De este modo se puede estimar su variación con el crecimiento, las distintas situaciones patológicas o durante una intervención nutricional. Proporciona una información más exacta que la mera determinación antropométrica.

Para llevar a cabo el ACC se suele dividir el cuerpo humano en varios componentes, por lo que se habla de distintos modelos compartimentales, que se miden por una o más técnicas:

- Dos compartimientos: masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG).
- Tres compartimientos: MG, agua (A) y sólidos.
- Cuatro compartimientos: MG, A, proteínas (P) y mineral (M).
- Cinco compartimientos: MG, P, A, M y glucógeno (G).
- Seis compartimientos: MG, P, A, G, fracción mineral ósea y extraósea.

La masa grasa puede a su vez dividirse en grasa subcutánea y visceral. El glucógeno es difícil de medir y varía según su situación de ayuno o postabsorción; sin embargo, debido a que su contenido corporal es pequeño, induce un error no muy alto y suele contabilizarse incluido como proteína¹⁰².

Así pues, la composición corporal de un individuo se puede analizar a partir de modelos basados en niveles estructurales crecientes del organismo como son el anatómico, molecular, tisular y corporal total¹⁰³. Cada uno de estos niveles es distinto, no se solapan y la suma de todos sus componentes equivale al peso corporal total. El ACC puede hacerse de

manera global para todo el organismo o de modo parcial para algún segmento o región corporal.

El método ideal de valoración de la composición corporal debe ser seguro, no invasivo, barato, fácil de realizar, aplicable a individuos de diferentes edades y situaciones clínicas, con resultados exactos y reproducibles. Estas características ideales son difíciles de alcanzar en la práctica y por eso es necesario aceptar un compromiso entre coste, facilidad de manejo y exactitud.

El ACC se puede realizar mediante métodos *in vitro* o *in vivo*. Los primeros miden la composición corporal en cadáver o en tejidos extirpados. Debido a la imposibilidad de utilizar técnicas *in vitro* en la práctica clínica, es preciso recurrir a técnicas indirectas que varían en la exactitud de sus determinaciones con respecto a datos reales.

Entre las técnicas empleadas para el análisis de la composición corporal *in vivo* se encuentran técnicas tan diversas como los métodos isotópicos, bioeléctricos, técnicas de imagen, absorciometría fotónica, infrarrojo próximo, métodos densitométricos, calorimetría...

3.1.Métodos isotópicos

Se basan en la utilización de isótopos radiactivos que son administrados por vía oral o parenteral. El cálculo del enriquecimiento isotópico de una muestra biológica permite valorar el volumen de distribución de los mismos y a partir de esos datos calcular la masa magra y deducir la masa grasa una vez conocido el peso total.

Dada su radioactividad, hasta hace poco se trataba de técnicas no aceptadas en población pediátrica. Sin embargo, recientemente se han introducido isótopos estables no radioactivos. A pesar de todo, se trata de técnicas con importantes limitaciones (equipo costoso, requerimiento de personal) que han limitado su uso de forma generalizada.

Existen diversos métodos isotópicos para el estudio de la composición corporal¹⁰⁴. Los principales son presentados en los siguientes apartados:

Potasio total corporal

El potasio se encuentra casi exclusivamente como catión intracelular, principalmente en músculos y vísceras. En base a ello, en neonatos sanos el potasio total corporal se utiliza como un índice de masa libre de grasa al asumir que ésta contiene una cantidad constante de potasio. Una fracción constante de potasio corporal se encuentra en el organismo como isótopo radioactivo K^{40} . De forma que, aproximadamente 1 gramo de K total emite 200 rayos gamma de 1,46 MeV/minuto. Este hecho permite su cuantificación. Se trata de un técnica segura con una precisión en la medición del potasio total corporal en neonatos de aproximadamente $\pm 2-3\%$.

Agua total corporal

Dado que la práctica totalidad del agua corporal se encuentra en la masa libre de grasa, y que el agua corporal ocupa una fracción relativamente fija de la masa libre de grasa, ésta puede deducirse mediante la determinación del agua total corporal. Para ello se utilizan dosis trazadoras de agua, marcadas con H_2 (deuterio), H_3 (tritio) u O_{18} (isótopo estable de oxígeno), administradas por vía oral o parenteral y se espera a que se equilibre en los distintos compartimientos, midiéndose después las concentraciones de isótopos en suero, orina, saliva o aire espirado mediante un espectroscopio de masas. La cantidad de agua total corporal se calcula según las diluciones observadas¹⁰⁵. La precisión de esta técnica en la cuantificación del agua total corporal es de aproximadamente $\pm 2\%$.

Otros compartimientos de líquidos

Las técnicas de dilución de isótopo pueden utilizarse para calcular el volumen de otros compartimientos de líquidos, que a su vez sirven para determinar los componentes de masa libre de grasa: masa extracelular (MEC) y masa celular corporal (MCC). La masa extracelular se compone de líquidos (extracelulares y plasma) y de sólidos (esqueleto, cartílago, tendones y otros) que son metabólicamente considerados como inactivos. La masa celular corporal es la masa activa del organismo. La utilización de Na_{22} y agua marcada con H_3 permite conocer la masa celular corporal, la masa extracelular y la masa grasa.

Nitrógeno total corporal

Con la medición del nitrógeno de un organismo se puede cuantificar la proteína total corporal, ya que la masa de nitrógeno guarda relación constante con la masa de proteína (1 g N: 6,25 g de proteína). Para ello se utiliza un sistema que promueve la conversión de una cantidad de N_{14} a N_{15} , al bombardear a un individuo con un generador de neutrones. N_{15} emite rayos gamma de 10,82 MeV que se registran en un contador. La cantidad detectable de rayos gamma es proporcional a la masa corporal total de nitrógeno.

3.2. Métodos bioeléctricos

Están basados en principios físicos como la diferente capacidad de conducción o de resistencia que ofrecen los tejidos a una corriente eléctrica. Los más utilizados son: la bioimpedanciometría eléctrica (BE) y la conductibilidad eléctrica total corporal (TOBEC).

Bioimpedancia eléctrica (BIA)^{106,107}

In vivo, este método se basa en la determinación de las diferencias existentes en la conductibilidad eléctrica entre los diferentes tejidos del organismo. Para ello se mide la caída del voltaje de una corriente eléctrica alterna débil (800 μ A) que pasa entre un electrodo emisor y un electrodo receptor. La frecuencia más utilizada es 50 KHz. Habitualmente se usa una configuración tetrapolar, dado que reduce el error atribuible al efecto de resistencia producido por la propia superficie corporal. En esta configuración, dos de los electrodos emisores se sitúan en la superficie dorsal del tobillo derecho y la muñeca derecha a nivel de la articulación metatarso/metacarpofalángica; mientras los 2 electrodos receptores se colocan en la superficie de la prominencia pisiforme y en el maleolo tibial. La pérdida de voltaje permite estimar la impedancia corporal. La impedancia es igual a la raíz cuadrada de la suma de los cuadrados de resistencia (R) y reactancia (Xc). La resistencia mide la oposición a la corriente de las soluciones iónicas intra y extracelulares. Esta variable es directamente proporcional a la longitud del conductor (una distancia que es habitualmente una función de la talla del individuo) e indirectamente proporcional al área transversal. La reactancia, por su parte, refleja la capacitancia producida por las membranas celulares y las interfases entre tejidos. Como esta última no supone más del 5 % de la impedancia a 50

kHz, habitualmente se asume como sinónimo la impedancia y la resistencia ($I = R$). Así pues:

$$\text{Resistencia} = \rho \times \text{longitud} / \text{área de corte seccional}$$

**Donde ρ sería una constante específica del conductor medida en ohmsxcm.*

Un principio básico de la bioimpedanciometría es que ésta depende de las características geométricas del conductor. Para ello el cuerpo humano se considera como un cilindro. De esta forma:

$$\text{Resistencia} = \rho \times \text{longitud}^2 / \text{volumen del conductor}$$

Por lo cual:

$$\text{Volumen del conductor} = \rho \times \text{longitud}^2 / \text{resistencia}$$

En el ser humano, la corriente eléctrica se transmite a través del agua y de los electrolitos del cuerpo (fundamentalmente tejido muscular y sangre); mientras que es frenada por la grasa, el aire y el hueso. Por consiguiente, la resistencia corporal al paso de la corriente variará en función del contenido de grasa, aire y hueso corporal. Como el agua y los electrolitos se hallan principalmente en los tejidos libres de grasa, es posible relacionar la impedancia con el agua total corporal y la MLG mediante fórmulas matemáticas¹⁰⁸. Este hecho fue demostrado claramente por Lukaski et al¹⁰⁹ en 1985 en una muestra de pacientes adultos al demostrar la correlación entre el índice de impedancia corregido por la talla ($\text{talla}^2 / \text{resistencia}$) con la masa magra valorada mediante hidrodensitometría y el agua total corporal valorada por métodos isotópicos.

En estudios in vitro se ha observado como a bajas frecuencias (1 KHz) la corriente atraviesa mal las membranas celulares; y por lo tanto, esta técnica valora fundamentalmente el agua extracelular. En cambio, a altas frecuencias (500 KHz), al atravesar las membranas celulares, puede dar una mejor representación del agua corporal total en sus componentes intracelular y extracelular. En base a ello se había hipotetizado que utilizando frecuencias a distintos niveles se podía tener una mejor idea de los compartimientos intracelulares y extracelulares. Sin embargo estudios realizados en base a esta teoría parecen no mejorar la valoración del agua total corporal. Una posible explicación a este fenómeno es que estos estudios eran realizados en soluciones con células esféricas; pero esta teoría no sería aplicable a soluciones con células cilíndricas como podrían ser las células musculares. La resistencia de las células musculares varía sustancialmente según la disposición celular con respecto al flujo eléctrico, hasta el punto que ésta es diez veces superior en una célula orientada de forma perpendicular a la corriente eléctrica con respecto a una célula que se orienta de forma paralela. Así pues, parece ser que la corriente podría atravesar las membranas celulares musculares a cualquier frecuencia en caso de que estas células se dispusieran en dirección paralela a la corriente¹¹⁰. Por ello, en la configuración tetrapolar las extremidades se colocan de forma prácticamente paralela al tronco.

Conjuntamente con la impedancia, la resistencia y la reactancia existe otro parámetro facilitado por la bioimpedanciometría que ha mostrado su utilidad: el ángulo de fase. Éste se define como la diferencia entre el voltaje y la corriente; y se calcula mediante la fórmula: $\text{ángulo de fase} = \text{atan}(Xc/R) \times 180/\pi$. Aplicado a la práctica clínica, el valor del ángulo de fase depende de la masa celular corporal¹¹¹.

A pesar de que algunas situaciones clínicas como la deshidratación, edemas y ascitis pueden invalidar parcialmente los resultados facilitados por la bioimpedanciometría, se trata de una técnica fiable (precisión $\pm 2-4\%$), barata, portátil, rápida, sencilla, aceptablemente independiente de la técnica del observador, no invasiva, repetible, inocua y que permite conocer los resultados de forma inmediata^{102,112,113}.

En general tienen el inconveniente de que la reproducibilidad depende del aparato que se haya utilizado y de la definición de la ecuación que relaciona la impedancia o resistencia corporal total con el agua total corporal y la masa libre de grasa. Se trata de ecuaciones de regresión que pueden incluir distintas variables, como edad, sexo, peso y talla. A la hora de la elección de la ecuación es fundamental tener presente la muestra en la que se ha obtenido la fórmula a aplicar.

Pese al progresivo aumento de modalidades aplicables a la bioimpedanciometría: fundamentalmente la bioimpedancia segmentaria corporal y la bioimpedancia multifrecuencia, la única “técnica” validada en neonatos prematuros extremos es la bioimpedancia corporal simple a 50 kHz mediante el uso de electrodos tetrapolares. Tan sólo Tang et al¹¹⁴ ha presentado resultados de correlación entre la medición de la impedancia en un espectro de frecuencias (5-500 kHz) y el agua total corporal; concluyendo que la frecuencia más adecuada para determinar el agua total corporal en recién nacidos es 50 kHz.

En neonatos, el primer estudio disponible en la literatura con respecto a la impedancia corporal simple a 50 kHz data de 1991. En él, Mayfield et al¹¹⁵, usando la dilución de isótopos como “patrón oro”, observó en recién nacidos de bajo peso (< 2500 g) de menos de 7 días de vida una gran correlación entre los valores de reactancia y el agua extracelular, y entre los valores de resistencia y el agua total corporal. En ambos casos la correlación mejoraba al estimar el agua corporal mediante

una ecuación en la que se incluía valores de impedancia, peso y talla. Este último hecho refleja un dato claro: la bioimpedancia simple asume que el cuerpo humano es un cilindro. Sin embargo, esta presunción es incorrecta; al incluir otras variables antropométricas en la ecuación podría corregir parcialmente este error¹¹⁶.

Posteriormente, Wilson et al¹¹⁷ confirmaban con sus resultados que la talla/impedancia² presentaba una buena correlación estadística con el agua total corporal valorada mediante dilución de isótopos ($r: 0,96$, $p < 0,001$).

En 1997 Tang et al¹¹⁴ presentó una ecuación validada en recién nacidos de menos de 7 días de vida ingresados en una Unidad de Cuidados intensivos neonatales (edad gestacional media 30.5 semanas, rango: 24-38, peso medio 1388 gramos, rango: 690-3510) mediante la cual mejoraba la relación establecida por Mayfield et al¹¹⁵ entre la impedancia y el agua total corporal.

En 1998 Raghavan et al¹¹⁸ detectaron que las ecuaciones previamente descritas sobrestimaban el agua total corporal cuando éstas se aplicaban en recién nacidos de menos de 1000 g. En este mismo estudio se describe una nueva ecuación en la que se incluye la edad gestacional al nacimiento y que parece la más adecuada a la hora de estimar el agua total corporal en prematuros de menos de 1000 gramos y menos de una semana de vida.

Dado que el agua ocupa una fracción relativamente fija de la masa libre de grasa, ésta puede deducirse mediante la determinación del agua total corporal. En el caso de pacientes adultos, la masa libre de grasa contiene una proporción constante de agua: 73%. Sin embargo, como queda esquematizado en las tablas siguientes, durante la edad pediátrica el contenido de agua de este compartimento va descendiendo desde un 88,6% en un recién nacido prematuro extremo de 24 semanas de edad gestacional hasta un 75% en un paciente de 10 años de edad^{77,119,120}. Ver tablas 5 y 6.

Tabla 5. Relación entre la edad gestacional y el porcentaje de agua en la masa libre de grasa

Edad gestacional	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40
% agua masa libre de grasa	88,6	88,4	88,1	87,8	87,5	87,2	86,8	86,5	86,1	85,8	85,4	85	84,6	84,3	83,9	83,6	83,3

Tabla 6. Relación entre la edad cronológica y el porcentaje de agua en la masa libre de grasa

Edad cronológica (meses)	1	2	3	4	5	6	9	12	18	24	36	48	60	72	84	96	108	120
% agua masa libre de grasa	80,5	80,3-80,2	80-79,9	79,9-79,7	79,7-79,5	79,6-79,4	79,3-79	79-78,8	78,5-78,4	78,1-78,2	77,5-77,9	77-77,7	76,6-77,6	76,3-77,5	75,9-77,3	75,7-77,2	75,4-77,1	75,1-76,9

Conocido el agua total corporal, y teniendo en cuenta la proporción de agua en la masa libre de grasa, se puede determinar la masa libre de grasa mediante la aplicación de la siguiente ecuación:

$$MLG = \text{Agua total corporal} / \% \text{ agua de la MLG}$$

Una vez conocido el valor de la masa magra se puede deducir la masa grasa corporal, de forma indirecta, mediante la ecuación:

$$MG = \text{Peso} - MLG$$

No existen estudios en los que se haya utilizado el ángulo de fase para la valoración de la composición corporal en recién nacidos prematuros extremos. Sin embargo, Nagano et al¹²¹ demostraron que era un parámetro muy útil a la hora de detectar estados de malnutrición en pacientes pediátricos (rango 1 mes-12 años).

Conductibilidad eléctrica corporal total (TOBEC)

El método TOBEC está basado en los cambios que tienen lugar en la conductibilidad eléctrica de un sujeto cuando se coloca en un campo electromagnético.

La técnica depende de las diferencias en la conductibilidad eléctrica y en las propiedades dieléctricas del tejido graso y no graso. El sujeto a estudio se coloca en el interior de una bobina solenooidal en una camilla que se mueve a lo largo de la bobina. El campo electromagnético de esta bobina induce una corriente eléctrica en cualquier material conductor introducido en su interior. La corriente eléctrica inducida depende de la composición y concentración de los electrolitos del material conductor introducido en su interior. El instrumento hace mediciones en múltiples puntos del recorrido de la camilla. En la práctica valora la diferencia de la impedancia de la bobina cuando está vacía y cuando un individuo ha sido colocado en su interior. La diferencia se divide por el peso del sujeto. Esta conductividad es proporcional a la masa libre de grasa. Cada sujeto produce unos valores que representan una curva específica. Esta curva se ajusta según un desarrollo en serie de Fourier y se utiliza para resolver una ecuación basada en datos densitométricos.

Las limitaciones de este método son su coste, el espacio requerido para su instalación, la influencia de las variaciones de la morfología corporal, la dependencia de las ecuaciones de predicción a partir de otros métodos de ACC y la dificultad para estudiar a sujetos con problemas de movilización. A su favor está su buena precisión, el carácter no radiactivo y el escaso requerimiento de colaboración por parte del sujeto analizado^{122,123,124,125}.

Se trata de una técnica no validada en prematuros extremos⁷⁷.

3.3.Métodos de imagen corporal

Se incluyen aquí la absorciometría radiológica de doble energía, la ecografía, la tomografía computarizada y la resonancia magnética.

Absorciometría radiológica de doble energía (DEXA-SCAN):

Esta técnica está basada en la diferente atenuación que experimentan dos haces de rayos X de diferente energía al atravesar los distintos tejidos del organismo. Su utilización más empleada es la valoración de la masa ósea, pero también es capaz de estimar con aceptable precisión la masa grasa y la masa libre de grasa¹²⁶. Divide, por tanto, al organismo en tres compartimientos.

El contenido mineral óseo y la masa de tejidos blandos se calcula a partir de la atenuación de las dos energías fotónicas resolviendo un sistema de dos ecuaciones simultáneas. Posteriormente, los algoritmos incluidos en el software del aparato permiten dividir la masa de tejidos blandos en libre de grasa y grasa¹²⁷.

Se trata de una técnica sencilla, que requiere mínima colaboración por parte del paciente. El sujeto se coloca en decúbito supino y debe permanecer sin moverse durante toda la exploración. La posición del paciente en el aparato es un factor muy importante en la realización de la técnica. La radiación a la que se somete al niño es ínfima (0,05-1,5 mrem), mucho menor que la asociada a la utilización de técnicas radiológicas convencionales (oscilan entre 25-270 mrem). El tiempo de exploración variará según el tipo de aparato. Las nuevas generaciones de aparatos reducen su tiempo hasta 5 minutos.

Esta técnica ha demostrado tener una buena precisión a la hora de valorar la composición corporal en neonatos¹²⁸. Además, permite diferenciar entre distintas regiones corporales¹²⁹.

Su mayor inconveniente es que existen diferentes aparatos con varias versiones de *software*, por lo que no se obtienen resultados idénticos. Se trata de una técnica con limitaciones en cuanto a su precisión en pacientes con peso inferior a 1800 g⁷⁷.

Ultrasonidos

No es una técnica muy utilizada a pesar de su facilidad y buena reproducibilidad. Permite establecer los límites de los tejidos adiposo, muscular y óseo.

Con este método se puede medir y monitorizar el grosor del panículo adiposo y del tejido muscular utilizando ondas de alta frecuencia inocuas para el organismo. Aunque es un método sencillo, no presenta resultados más precisos que los obtenidos por antropometría¹²⁹. Se trata de una técnica no validada en recién nacidos prematuros⁷⁷.

Tomografía computarizada (TC)

Puede proporcionar datos acerca de la composición corporal, especialmente en regiones anatómicas determinadas. La TC se puede emplear para valorar el volumen de órganos, la distribución del tejido graso subcutáneo y visceral o la composición de miembros. Para obtener una mayor información, las imágenes obtenidas pueden ser evaluadas mediante un *software* diseñado para el análisis de composición corporal.

Tiene como inconvenientes el alto coste, la necesidad del uso de sedación en pacientes prematuros, y la necesidad de someter a radiaciones ionizantes al sujeto.

Resonancia magnética (RM)

Es un método seguro y preciso para evaluar la composición corporal. La RM es muy precisa para valorar el tejido magro, especialmente en los miembros, y mantiene una buena correlación con la densitometría. Es capaz de discriminar el tejido adiposo con gran precisión, si bien la reproducibilidad de las determinaciones es inferior a la obtenida con la TC.

El principal inconveniente es el coste del equipo, la necesidad del uso de sedación en pacientes prematuros y que su realización requiere un tiempo prolongado.

3.4. Infrarrojo próximo

Consiste en la irradiación de los tejidos con un haz de radiación luminosa próxima a los infrarrojos y la medición de la densidad óptica de la radiación reflejada. La radiación detectada dependerá de las características del tejido en donde se aplica. Los resultados obtenidos se incorporan a una ecuación de regresión que también incluye peso, talla, edad, sexo y actividad, para calcular finalmente la grasa corporal.

Es un método poco difundido por sus inconvenientes. En primer lugar, la penetración de los rayos no es mayor de 1 cm de tejido blando, por lo que se pueden producir errores en paciente obesos. Por otra parte, asume que la determinación en el bíceps es una buena representación del cuerpo entero. Tampoco se han establecido las características de la absorción y emisión de rayos infrarrojos de la MLG; como sustituto se emplean los datos correspondientes al agua y se asume que el contenido de agua de la MLG es del 73 %. La precisión de esta técnica es inferior a las obtenidas por antropometría e impedancia.

Por otro lado, es una técnica barata, no invasiva y reproducible en estudios longitudinales¹³⁰.

3.5. Métodos densitométricos

Basados en el principio de Arquímedes, son métodos exactos para medir de forma directa la densidad corporal total mediante la determinación del volumen.

Asumiendo que la densidad de la grasa y la composición de la masa libre de grasa es relativamente constante estos métodos permiten dividir al cuerpo en MG y MLG. Aunque, en el caso de los recién nacidos, debe considerarse que el contenido de agua de la MLG no es constante^{77,119,120}.

Hidrodensitometría o pesado bajo el agua:

Esta técnica exige reunir en el área de investigación un tanque de agua con el volumen necesario para estudiar individuos de envergadura diferente. Estas características limitan esta técnica al ámbito de los laboratorios de fisiología y hace que sea poco útil en la práctica clínica. Además, es difícil de aplicar en niños, enfermos encamados, ancianos, personas extremadamente delgadas, edematosas o mujeres embarazadas. Por otro lado, en su realización se invierte mucho tiempo.

Su mayor interés radica en ser uno de los métodos de referencia para validar otras técnicas de ACC más sencillas y aplicables a la práctica diaria.

Pletismografía acústica

La pletismografía es una técnica densitométrica en la cual el volumen del individuo se determina midiendo los cambios en la presión que se generan en una cámara cilíndrica cerrada.

La pletismografía acústica es un método que se utiliza desde hace unos años. Su principio reside en el hecho de que la frecuencia resonante es

inversamente proporcional a la raíz cuadrada del volumen de aire que existe en su interior. Se coloca una fuente de sonido en un orificio de la cámara y se monitoriza su intensidad por medio de un micrófono. Según la frecuencia de la señal, se modifica la señal acústica. La intensidad del sonido en el interior alcanza una frecuencia inversamente proporcional a la raíz cuadrada del volumen del aire existente en la cámara. Se trata de un método no validado en neonatos.

Pletismografía de desplazamiento de aire

Permiten conocer el volumen corporal total, utilizando el desplazamiento de aire que establece un individuo colocado en una cámara¹³¹.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo:

En el prematuro extremos en recuperación un mayor aporte proteico y energético va a condicionar:

1. Un mejor desarrollo antropométrico (peso, longitud, perímetro craneal y perímetro braquial).
2. Un aumento de la acreción de masa grasa.
3. Un aumento de la acreción de masa magra, tanto mayor cuanto mayor sea el aporte proteico.
4. Todo ello, sin efectos indeseables.

Objetivos:

1-Estudiar el impacto sobre el crecimiento (peso, longitud, perímetro craneal y perímetro braquial) y la composición corporal (masa magra y masa grasa), valorada por impedanciometría, de la administración de una fórmula alimenticia con diferentes contenidos proteico-energéticos en prematuros extremos (< 32 semanas de gestación) en fase de recuperación.

2-Vigilar la aparición de efectos adversos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes y métodos:

1-Diseño del estudio

Se plantea un estudio clínico longitudinal de asignación sistematizada tipo cohortes con cuatro grupos (LM, A, B y C). Cada paciente es seguido durante 21 días. El estudio previamente ha sido presentado y aprobado por el Comité ético de investigación clínica del Hospital Clínic i Provincial de Barcelona.

2-Pacientes

Se incluyen en el estudio a todos aquellos pacientes prematuros extremos (< 32 semanas de gestación) nacidos en el Hospital Clínic de Barcelona durante el periodo abarcado entre el día 01/01/2006 y el día 01/01/2008 que cumplan los criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión son: recién nacido prematuro extremo que en el momento del inicio del estudio se encuentre alimentándose con aportes enterales de forma exclusiva y que no presente ningún criterio de exclusión.

Previamente al inicio del estudio, los padres o tutores de los pacientes deben haber autorizado mediante un consentimiento informado la participación del paciente en el estudio. Evidentemente, de no ser así, se excluye al paciente del estudio. También se excluyen aquellos pacientes que presenten retraso de crecimiento intrauterino intenso (definido como peso inferior al percentil 3 según las gráficas de Carrascosa⁶), malformación congénita que pueda afectar al metabolismo energético o de nutrientes, errores congénitos del metabolismo, cromosomopatía, sepsis

actual (definido por la sospecha clínico-analítica de infección y/o la existencia de determinaciones microbiológicas positivas y alteración hemodinámica), fallo hepático, fallo renal (creatinina > 1,5 mg/dl) y/o necesidad de suplemento de oxígeno a los 28 días de vida. Se excluyen para el análisis de resultados aquellos pacientes que no han cumplido 21 días de estudio.

3-Métodos

Al inicio del estudio se realiza una valoración antropométrica (peso, talla, perímetro braquial y perímetro craneal) y de la composición corporal del paciente mediante bioimpedanciometría. Asimismo, se calcula el score NBRS para valorar la ausencia de diferencias significativas en la gravedad de los pacientes incluidos en los grupos a estudio.

La valoración de talla, perímetro craneal y perímetro braquial se realiza, siempre por el mismo investigador, mediante una cinta métrica milimétrica inextensible. En el caso de la talla, ésta se valora en decúbito supino. El peso se valora mediante una báscula SECA® modelo 727 (calibrada en gramos). Por su parte, la valoración de la composición corporal se lleva a cabo por un solo observador mediante un impedanciometro Bioscan® con configuración tetrapolar en manos y pies derechos (figura 2). Se utiliza, para su medición, una corriente alterna constante de 800 µA y una frecuencia de 50 khz. Se usan electrodos desechables autoadhesivos de 1 cm de diámetro. Previamente a su aplicación se debe limpiar la piel mediante alcohol.

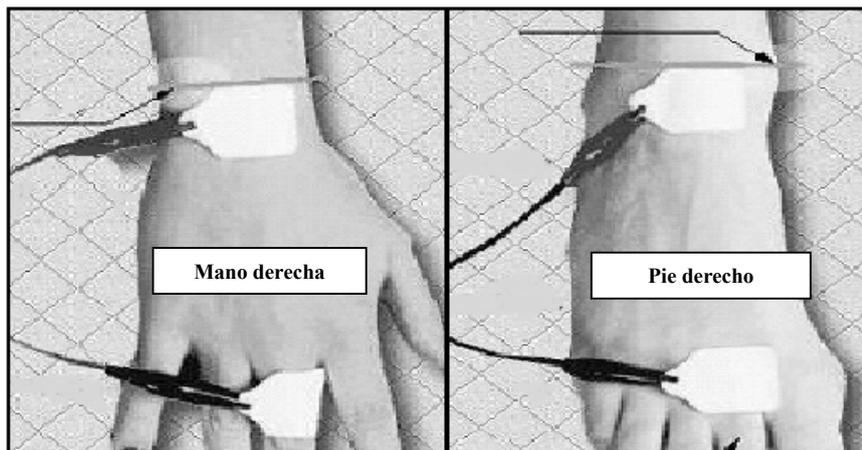


Figura 2. Colocación de los electrodos en configuración tetrapolar.

Para obtener la máxima reproducibilidad, las mediciones se realizan de forma estandarizada:

- Todas las determinaciones de impedancia son determinadas por un único investigador.
- El paciente se posiciona según la técnica descrita previamente por Tang et al¹¹⁴:

El paciente se coloca en decúbito prono. Las caderas se inclinan aproximadamente 30°, las rodillas flexionadas 30° y los tobillos 70° en dorsiflexión. Los brazos se colocan 45° en abducción, con los antebrazos alineados con el tórax, el codo flexionado aproximadamente 45° y las manos abiertas.

- Los pacientes no se desnudan aunque se retiran los guantes y calcetines en caso de que llevara.
- Los electrodos se colocan en configuración tetrapolar en manos y pies: 1) Articulación interfalángica proximal, 2) Línea intramaleolar, 3) Línea radioulnar distal. El electrodo proximal y distal mantienen una distancia entre ellos de aproximadamente 3 cm, dado que parece ser la mínima necesaria¹³².

- A pesar de los resultados expuestos por Mayfield et al¹¹⁵ en los que no existían diferencias significativas en las mediciones de resistencia y reactancia en pacientes con o sin monitores cardiorespiratorios, pulsioxímetros o catéteres endovenosos, en los pacientes que se encuentren bajo monitorización cardiorrespiratoria o lleven una vía endovenosa, en caso de ser posible, estos artefactos son retirados.
- Las lecturas de resistencia y reactancia se realizan de forma estandarizada dos horas después de la ingesta.
- Las mediciones se realizan por triplicado utilizando para los cálculos su media.

Para el cálculo del agua total corporal se utiliza la fórmula descrita por Tang et al¹¹⁴:

$$\text{Agua total corporal: } 0,016 + 0,674 \times \text{peso} - 0,038 \times \text{peso}^2 + 3,84 \text{ longitud del pie}^2 / \text{Resistencia}$$

Tal como se ha detallado en el apartado de fundamentos, a partir del cálculo del agua total corporal, teniendo en cuenta la proporción de agua en la masa libre de grasa según la edad gestacional corregida, se determina la masa libre de grasa y la masa grasa.

Una vez realizada la valoración inicial, en caso de recibir lactancia materna exclusiva, el paciente es asignado al grupo LM. En caso de recibir lactancia artificial, los pacientes son asignados de forma sistematizada a uno de los tres grupos restantes. De forma que el primer paciente que cumpla los criterios de inclusión es incluido en el grupo A, el segundo en el grupo B, el tercero en el grupo C, el cuarto en el grupo A, el quinto en el grupo B, el sexto en el grupo C y así sucesivamente.

Cada uno de los pacientes incluidos es alimentado durante 21 días mediante una fórmula con un contenido proteico-energético determinado

según cual haya sido su grupo asignado. Este contenido queda esquematizado en la tabla 7.

Tabla 7. Composición de la alimentación según grupo.

Dieta	Proteína (g/kg/d)	Ratio Proteínas / energía	Grasas (g/kg/d)	Carbohidratos (g/kg/d)	Contenido energético (kcal/kg/d)	
Grupo LM¹³³ (Gold Stándar)	Lactancia materna 160 ml/kg/d + Enfamil [®] 4,5 g/kg/d	3,4	2,5 g / 100Kcal	8,1	11,7	133 kcal/kg/d: 10,2% proteínas 54,8% grasas 35,2% carbohidratos
Grupo A (Control)	Alprem [®] 160 cc/kg/d	3,7	2,8 g / 100Kcal	6,6	13,6	129 kcal/kg/d: 11,5% proteínas 46,2% grasas 42,3% carbohidratos
Grupo B	Alprem [®] 160 cc/kg/d + Promod [®] 0,66 g/kg/d + Duocal [®] 3,7 g/kg/d	4,2	2,8 g / 100Kcal	7,5	16,3	149,5 kcal/kg/d: 11,2% proteínas 45,2% grasas 43,6% carbohidratos
Grupo C	Alprem [®] 160 cc/kg/d + Promod [®] 1,3 g/kg/d + Duocal [®] 3,3 g/kg/d	4,7	3,1 g / 100Kcal	7,45	16,1	149,9 kcal/kg/d: 12,5% proteínas 44,7% grasas 42,8% carbohidratos

En los grupos A, B y C como base de la alimentación se usa una fórmula adaptada a prematuros al 15,9%. En los casos suplementados (B y C) se utiliza Duocal[®] como suplemento energético y Promod Powder[®] como módulo de suplemento proteico en las cantidades especificadas en la tabla 7.

Se monitoriza la presencia de posibles intolerancias a la fórmula alimentaria. En este sentido, se vigila la aparición de aumento de la temperatura corporal, vómitos y/o retenciones. En los grupos de alimentación artificial, se aprovechan los controles analíticos realizados de forma rutinaria en la práctica clínica diaria durante la semana previa a completar el estudio para valorar la existencia de acidosis metabólica, hiperuremia, hiperamonemia, los niveles plasmáticos de proteínas totales y el perfil lipídico (niveles totales de colesterol y triglicéridos). Estas determinaciones suponen un requerimiento adicional de aproximadamente 1 ml de suero. Las determinaciones se llevan a cabo en el laboratorio del Hospital Clínic-Maternitat.

A partir de los 14 días de alimentación, de forma semanal, se realiza una nueva valoración antropométrica y de composición corporal.

Dentro de las variables de valoración antropométrica se incluyen peso (g), aumento de peso respecto al inicial (g y g/d), porcentaje de peso ganado respecto al inicial (%), longitud (cm), aumento de longitud respecto a la inicial (cm y cm/semana), porcentaje de longitud ganado respecto a la inicial (%), perímetro craneal (cm), aumento de perímetro craneal respecto al inicial (cm y cm/semana), porcentaje de perímetro craneal ganado respecto al inicial (%), perímetro braquial (cm), aumento de perímetro braquial respecto al inicial (cm y cm/semana) y porcentaje de perímetro braquial ganado respecto al inicial (%).

Dentro de las variables de estudio de composición corporal se incluyen masa libre de grasa (g), porcentaje de peso atribuible a masa libre de grasa (%), aumento de masa libre de grasa respecto a la inicial (g y g/d), porcentaje de masa libre de grasa ganado respecto al inicial (%), masa grasa (g), porcentaje de peso atribuible a masa grasa (%), aumento de masa grasa respecto a la inicial (g y g/d) y porcentaje de masa grasa ganado

respecto al inicial (%). El estudio concluye transcurridos 21 días del inicio del estudio.

4-Análisis estadístico

Los datos obtenidos son introducidos y posteriormente analizados en mediante el programa estadístico SPSS® 13.0.

Para valorar la variabilidad intraobservador de las valoraciones de resistencia en los pacientes se calcula el coeficiente de variabilidad:

$$(Desviación\ estándar/medio) \times 100$$

Las variables numéricas se analizan mediante un estudio de Kolmogorov-Smirnov para valorar si siguen una distribución normal. En el estudio de variables cuantitativas con distribución normal se realiza un estudio F-Snedecor para valorar la existencia de diferencias de varianzas. Si no existen diferencias de varianzas se realiza una valoración mediante ANOVA unifactorial (Oneway) con el método de Scheffé para la comparación entre variables.

En caso de no seguir una distribución normal o presentar diferencias de varianzas se utiliza una valoración por Kruskal-Wallis.

El análisis de la relación de dos variables cuantitativas con distribución normal se realiza mediante una correlación de Pearson. En caso de no presentar una distribución normal se utiliza una correlación de Spearman.

Para el estudio de variables cualitativas se utiliza un estudio de Chi-cuadrado.

Se considera un resultado estadísticamente significativo aquel con $P < 0,05$.

RESULTADOS

1-.Descripción de la muestra

Se incluyeron 11 pacientes en el grupo LM, 13 en el grupo A, 13 en el grupo B y 13 en el grupo C.

Sin embargo, como se puede ver en la figura 3, debido a que fueron dados de alta, tan sólo 6 pacientes de los grupos LM, A, y C y 7 pacientes del grupo B completaron los 21 días de estudio.

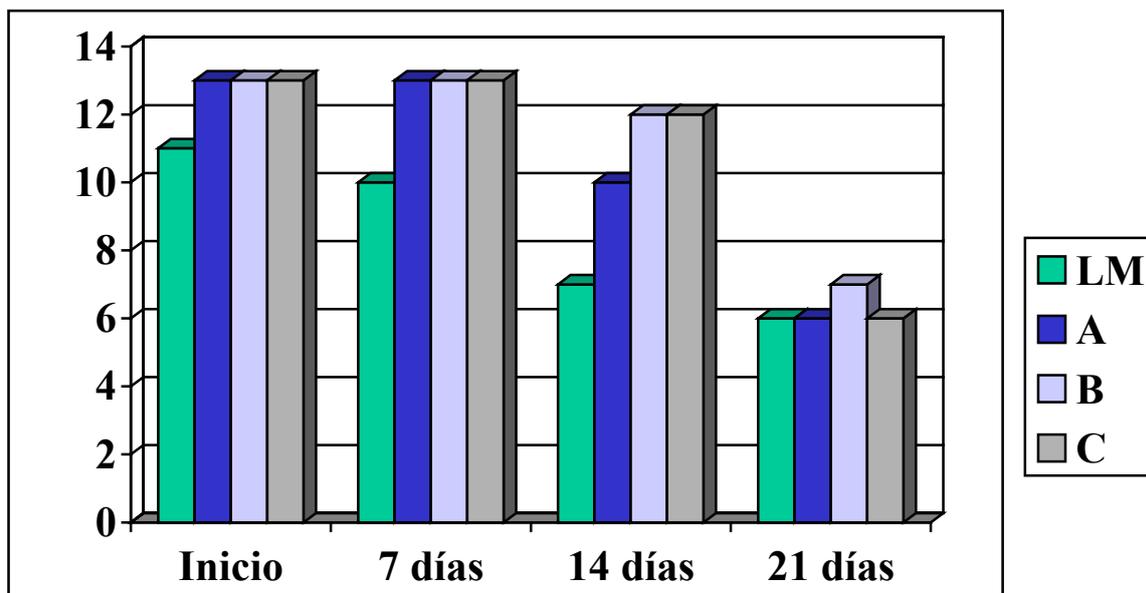


Figura 3. Pacientes incluidos.

Los grupos a estudio no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la edad gestacional ($p= 0,8$) ni en las características antropométricas al nacimiento: peso ($p= 0,9$), longitud ($p =0,9$), perímetro craneal ($p=0,8$). Tabla 8.

Tabla 8. Características al nacimiento.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Peso al nacimiento (g)	Grupo	LM	1135,0000	168,84905	P=0,99
		A	1111,6667	267,61290	
		B	1109,4286	189,35580	
		C	1094,1667	323,85825	
Longitud al nacimiento (cm)	Grupo	LM	37,4167	2,45798	P=0,96
		A	37,5000	3,20936	
		B	36,7143	3,14718	
		C	37,2500	3,48927	
PC al nacimiento (cm)	Grupo	LM	26,4167	1,49722	P=0,86
		A	26,3667	2,09921	
		B	26,3571	1,93033	
		C	27,4167	4,21209	
EG al nacimiento (semanas)	Grupo	LM	29,0333	1,67053	P=0,81
		A	29,4167	2,47339	
		B	29,6571	1,42812	
		C	28,7500	1,53460	

Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas en la distribución por sexo ($p=0,17$), antecedente de enfermedad de membrana hialina ($p=0,21$), enterocolitis necrotizante ($p=0,076$), persistencia del ductus arterioso ($p=0,44$), sepsis ($p=0,65$) o hemorragia intraventricular ($p=0,23$). Un paciente del grupo LM presentó una hidrocefalia posthemorrágica. Dado que en este caso el crecimiento del perímetro craneal no refleja el crecimiento cerebral, los datos referentes a la evolución del perímetro craneal de este paciente no fueron considerados en el análisis estadístico de los resultados. En lo referente a los pacientes con antecedente de sospecha de enterocolitis necrotizante, todos ellos fueron tratados médicamente sin precisar intervención quirúrgica y no presentaban síntomas en el momento de inclusión en el estudio.

Tabla 9. Morbilidad previa

Sexo	LM	A	B	C	PDA	LM	A	B	C	ECN	LM	A	B	C
Masculino	4	1	2	4	Si	1	2	0	1	Si	2	0	0	0
Femenino	2	5	5	2	No	5	4	7	5	No	4	6	7	6
EMH	LM	A	B	C	Sepsis	LM	A	B	C	HIV	LM	A	B	C
Si	4	4	2	5	Si	2	1	3	1	Si	2	0	1	0
No	2	2	5	1	No	4	5	4	5	No	4	6	6	6

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la gravedad presentada durante su ingreso valorada mediante el score NBRS ($p=0,93$). El grupo LM presento un score NBRS medio de $4\pm 3,5$ puntos, el grupo A $4,5\pm 1,3$ puntos, el grupo B $3,5\pm 3,5$ puntos y el grupo C $3,6\pm 1,5$ puntos.

La edad cronológica media al inicio del estudio fue de $22\pm 10,5$ días para el grupo LM, $23,8\pm 16,7$ para el grupo A, $19\pm 11,3$ para el grupo B y $28\pm 18,2$ para el grupo C. Sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos ($p=0,73$).

Por los que respecta a la edad gestacional corregida media al inicio del estudio, ésta fue de $32,2\pm 2,3$ semanas para el grupo LM, $32,7\pm 1,1$ para el grupo A, $32,3\pm 1,1$ para el grupo B y $32,7\pm 2$ para el grupo C. Sin que existieran diferencias estadísticamente significativas entre los 4 grupos ($p=0,92$).

1.1.-Características antropométricas al inicio del estudio.

Al inicio del estudio los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables antropométricas valoradas: Peso ($p=0,4$), longitud ($p=0,3$), perímetro craneal ($p=0,7$) y perímetro braquial ($p=0,3$).

Tabla 10. Antropometría al inicio del estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Peso al inicio del estudio (g)	Grupo	LM	1281,5000	150,17956	P=0,43
		A	1349,8333	196,98875	
		B	1201,7143	131,23226	
		C	1273,6667	154,17090	
Longitud al inicio del estudio (cm)	Grupo	LM	39,0833	2,22299	P=0,33
		A	40,8333	1,57056	
		B	39,6429	1,57359	
		C	40,4167	1,65580	
PC al inicio del estudio (cm)	Grupo	LM	28,0000	1,36931	P=0,75
		A	28,3333	,37771	
		B	27,7857	,99403	
		C	28,1667	,87560	
PB al inicio del estudio (cm)	Grupo	LM	6,7333	,67429	P=0,30
		A	6,8167	,51153	
		B	6,2571	,50943	
		C	6,6833	,56716	

1.2.-Datos de composición corporal al inicio del estudio.

Los grupos no presentaron diferencias en cuanto a su cantidad total, valorada en gramos, de masa libre de grasa ($p=0,3$) y masa grasa ($p=0,6$), ni en su porcentaje corporal de masa libre de grasa ($p=0,5$) y masa grasa ($p=0,5$).

Tabla 11. Composición corporal al inicio del estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Masa grasa al inicio del estudio (%)	Grupo	LM	9,6850	2,82199	P=0,538
		A	8,7884	5,00892	
		B	9,3620	2,15362	
		C	7,1176	2,50813	
Masa libre de grasa al inicio del estudio (%)	Grupo	LM	90,2326	2,84234	P=0,523
		A	91,2096	5,00931	
		B	90,6371	2,15365	
		C	92,8815	2,50820	
Masa libre de grasa al inicio del estudio (g)	Grupo	LM	1157,4100	151,34322	P=0,362
		A	1223,4833	118,88365	
		B	1090,0886	131,43398	
		C	1182,1033	136,48448	
Masa grasa al inicio del estudio (g)	Grupo	LM	123,1017	37,70456	P=0,620
		A	126,3233	80,96945	
		B	111,6157	26,69008	
		C	91,5517	38,72216	

2.1.-Evolución clínica al 14° día de estudio.

Ningún paciente presentó complicaciones clínicas; de modo que el protocolo de estudio se realizó en todos los pacientes sin incidentes.

2.2.-Evolución antropométrica al 14° día de estudio.

2.2.1.-Evolución ponderal:

Los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en el peso a los 14 días ($p=0,57$). Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas en el incremento de peso ($p=0,004$) y en el porcentaje de peso ganado ($p=0,002$). De forma que los pacientes del grupo C experimentaron un mayor incremento de peso (en gramos y en porcentaje) que los pacientes del grupo B. Los pacientes del grupo B experimentaron un mayor incremento de peso que los del grupo A y éstos a su vez presentaron un mayor incremento de peso que los del grupo LM.

Tabla 12. Evolución ponderal al 14° día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Peso al 14° día de estudio (g)	Grupo	LM	1589,3333	203,62875	P=0,57
		A	1673,6667	178,46755	
		B	1601,2857	169,83984	
		C	1719,0000	184,59902	
Aumento de peso al 14° día de estudio (g)	Grupo	LM	307,8333	89,90087	P=0,004*
		A	323,8333	53,68954	
		B	399,5714	47,40203	
		C	445,3333	64,39462	
% peso ganado al 14° día de estudio	Grupo	LM	24,0142	6,49944	P=0,002*
		A	24,6747	6,68976	
		B	33,3142	2,65259	
		C	35,2351	5,79971	

*Resultado estadísticamente significativo.

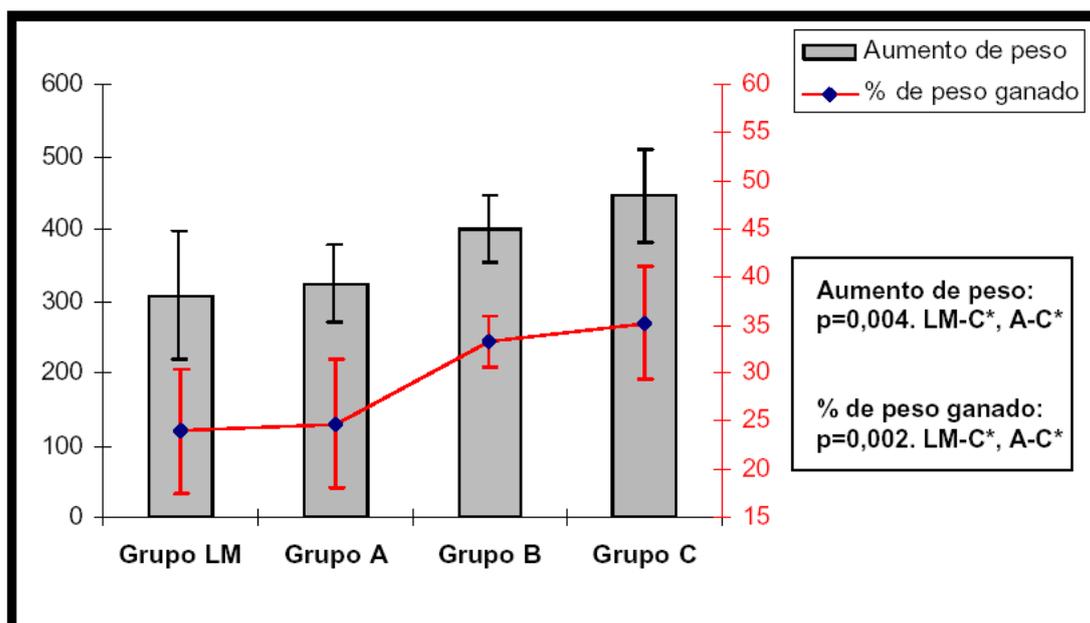


Figura 4. Incremento de peso 14º día estudio.

2.2.2.-Evolución estatural (longitud):

Los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la longitud ($p=0,35$), el aumento de longitud ($p=0,07$) o el porcentaje de longitud ganado a los 14 días de estudio ($p=0,09$).

Tabla 13. Evolución estatural 14º día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Longitud al 14º día de estudio (cm)	Grupo	LM	41,8333	1,80739	P=0,35
		A	42,5833	1,80046	
		B	43,0714	1,48404	
		C	43,5333	1,60208	
Aumento de longitud al 14º día de estudio (cm)	Grupo	LM	2,7500	1,63554	P=0,07
		A	1,7500	,93541	
		B	3,4286	1,09653	
		C	3,1167	,58452	
% longitud ganado al 14º día de estudio	Grupo	LM	7,1795	4,44623	P=0,09
		A	4,2956	2,27232	
		B	8,7048	3,01594	
		C	7,7364	1,59061	

2.2.3.-Evolución del perímetro craneal:

Los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en el perímetro craneal ($p=0,78$), el aumento de perímetro craneal ($p=0,17$) o el porcentaje de perímetro craneal ganado a los 14 días de estudio ($p=0,13$).

Tabla 14. Evolución perímetro craneal al 14° día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
PC al 14° día de estudio (cm)	Grupo	LM	29,9600	1,59154	P=0,78
		A	30,2833	,64627	
		B	30,0286	1,12652	
		C	30,5333	,75277	
Aumento del PC al 14° día de estudio (cm)	Grupo	LM	1,9600	,36469	P=0,17
		A	1,9500	,38341	
		B	2,2429	,27603	
		C	2,3667	,45461	
% PC ganado al 14° día de estudio	Grupo	LM	6,9863	1,15752	P=0,13
		A	6,8767	1,32107	
		B	8,0700	,94404	
		C	8,4302	1,74698	

2.2.4.-Evolución del perímetro braquial:

Al igual que en el peso, los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en el perímetro braquial a los 14 días ($p=0,63$). Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas en el incremento de perímetro braquial ($p=0,02$) y en el porcentaje de perímetro braquial ganado ($p=0,02$). De forma que los pacientes del grupo B experimentaron un mayor incremento de perímetro braquial (en cm y en porcentaje) que los pacientes del grupo C. Los pacientes del grupo C experimentaron un mayor incremento de perímetro braquial que los del grupo A y éstos a su vez presentaron un mayor incremento de perímetro braquial que los del grupo LM.

RESULTADOS

Tabla 15. Evolución perímetro braquial al 14° día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
PB al 14° día de estudio (cm)	Grupo	LM	7,4000	,60663	P=0,63
		A	7,6500	,33912	
		B	7,3429	,57113	
		C	7,6000	,39497	
Aumento del PB al 14° día de estudio (cm)	Grupo	LM	,6667	,20656	P=0,02*
		A	,8333	,18619	
		B	1,0857	,20354	
		C	,9167	,30605	
% PB ganado al 14° día de estudio	Grupo	LM	10,0884	3,61690	P=0,02*
		A	12,4468	3,68335	
		B	17,4219	3,49136	
		C	14,0214	5,32673	

*Resultado estadísticamente significativo.

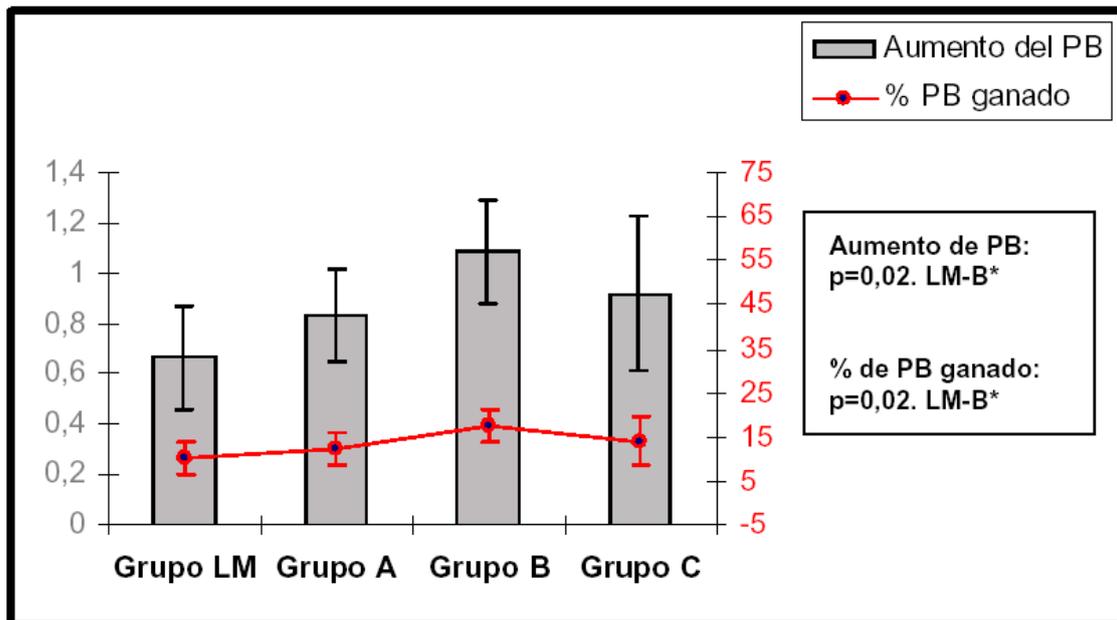


Figura 5. Incremento de PB al 14° día estudio.

2.3.-Estudio de composición corporal al 14° día de estudio.

2.3.1.-Valoración de la masa libre de grasa:

Los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas ni en la cantidad total de masa libre de grasa ($p=0,65$) ni en el porcentaje de masa libre de grasa corporal a los 14 días ($p=0,80$). Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de masa libre de grasa ganado ($p=0,01$). De forma que los pacientes del grupo B experimentaron un mayor incremento de masa libre de grasa (en porcentaje) que los pacientes del grupo C. Los pacientes del grupo C experimentaron un mayor incremento de masa libre de grasa que los del grupo LM y éstos a su vez presentaron un mayor incremento de masa libre de grasa que los del grupo A.

Por los que respecta al aumento de masa libre de grasa (gramos) los pacientes incluidos en los grupos suplementados (grupo B y C) experimentaron un mayor aumento de masa libre de grasa que los pacientes incluidos en los grupos no suplementados (grupos A y LM) con una p muy cercana a la significación estadística ($p=0,054$).

Tabla 16. Evolución masa libre de grasa al 14° día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Masa libre de grasa al 14° día de estudio (g)	Grupo	LM	1443,6333	188,69649	P=0,65
		A	1517,5850	144,29859	
		B	1451,6700	138,09322	
		C	1542,5817	179,24783	
Masa libre de grasa al 14° día de estudio (%)	Grupo	LM	90,8972	3,98966	P=0,80
		A	90,7702	1,51818	
		B	90,7612	1,67812	
		C	89,6859	1,80830	
Aumento de masa libre de grasa al 14° día (g)	Grupo	LM	286,2233	62,57789	P=0,054
		A	294,1017	42,60116	
		B	361,5814	43,50774	
		C	360,4783	82,27063	
% masa libre de grasa ganado al 14° día de estudio	Grupo	LM	24,8193	5,02065	P=0,01*
		A	24,0934	2,95764	
		B	33,5801	5,36275	
		C	30,6572	6,99986	

*Resultado estadísticamente significativo.

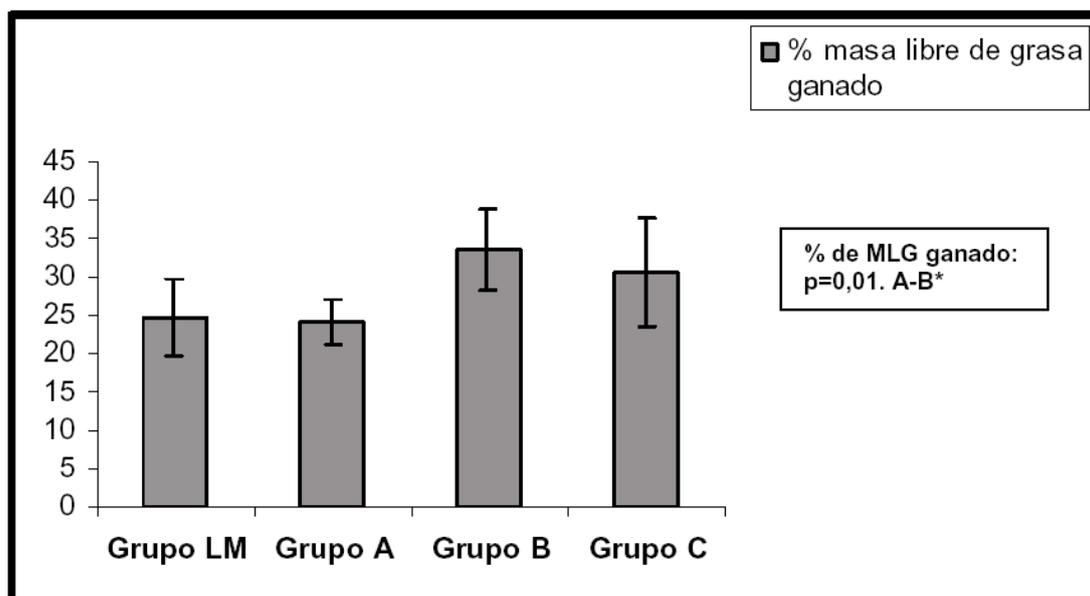


Figura 6. Incremento de masa libre de grasa al 14° día estudio.

2.3.2.-Valoración de la masa grasa:

Los grupos presentaron una gran dispersión en los valores referentes a la valoración de la masa grasa. De hecho, no presentaron diferencias estadísticamente significativas ni en la cantidad total de masa grasa ($p=0,68$) ni en el porcentaje de masa grasa corporal ($p=0,80$) ni en el aumento de masa grasa a los 14 días de estudio ($p=0,07$).

Si existieron diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de masa grasa ganado a los 14 días ($p=0,01$). De forma que los pacientes del grupo C experimentaron un mayor incremento de masa grasa (en porcentaje) que los pacientes del grupo B. Los pacientes del grupo B experimentaron un mayor incremento de masa grasa que los del grupo A y éstos a su vez presentaron un mayor incremento de masa grasa que los del grupo LM.

Tabla 17. Evolución masa grasa al 14º día de estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Masa grasa al 14º día de estudio (g)	Grupo	LM	145,6433	73,13830	P=0,68
		A	156,0700	38,81093	
		B	149,6057	37,75414	
		C	176,4000	29,07964	
Masa grasa al 14º día de estudio (%)	Grupo	LM	9,0994	3,99183	P=0,80
		A	9,2291	1,51851	
		B	9,2381	1,67817	
		C	10,3130	1,80822	
Aumento de masa grasa al 14º día (g)	Grupo	LM	22,5417	42,31920	P=0,07
		A	29,7467	49,93698	
		B	37,9900	37,23526	
		C	84,8483	41,10976	
% masa grasa ganado al 14º día de estudio	Grupo	LM	13,9045	36,29191	P=0,01*
		A	22,5416	41,91758	
		B	40,7444	53,72146	
		C	116,7623	74,35252	

*Resultado estadísticamente significativo.

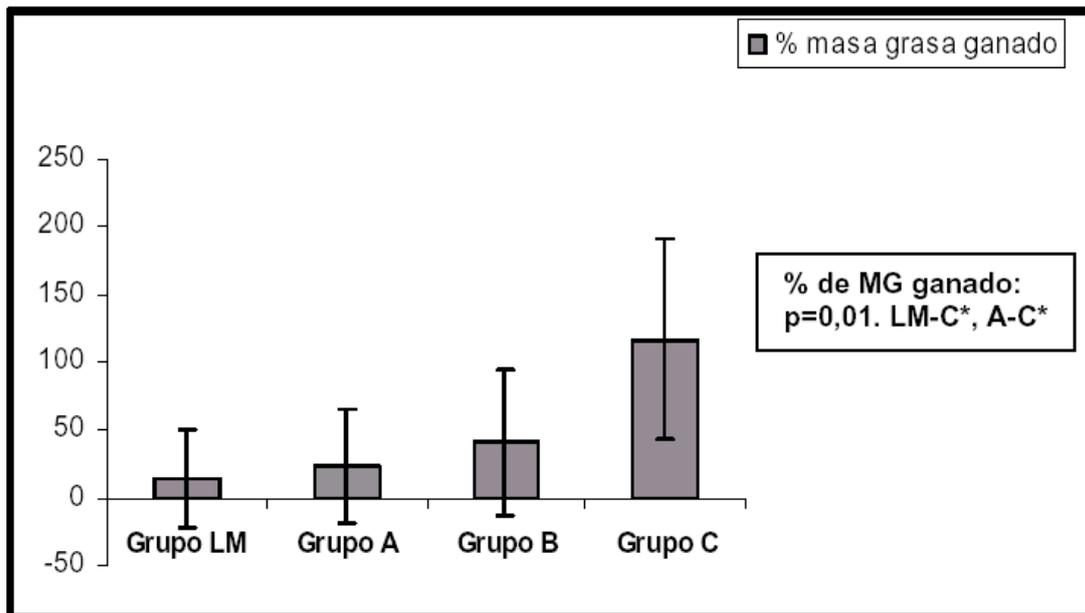


Figura 7. Incremento de masa grasa al 14º día estudio.

3.1.-Evolución clínica al 21° día de estudio.

Ningún paciente presentó complicaciones clínicas; de modo que el protocolo de estudio se realizó en todos los pacientes sin incidentes.

3.2.-Evolución antropométrica al 21° día de estudio.

3.2.1.-Evolución ponderal:

A pesar de que los pacientes del grupo C presentaron un peso medio notablemente mayor al de los pacientes del resto de grupos, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,43$).

Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el incremento medio de peso ($p=0,002$) y en el porcentaje medio de peso ganado ($p=0,001$). De forma que los pacientes del grupo C experimentaron un mayor incremento de peso (en gramos y en porcentaje) que los pacientes del grupo B. Los pacientes del grupo B experimentaron un mayor incremento de peso que los del grupo A y éstos a su vez presentaron un mayor incremento de peso que los del grupo LM.

Tabla 18. Evolución ponderal al 21° día estudio

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Peso al 21° día de estudio (g)	Grupo	LM	1753,3333	215,76994	P=0,436
		A	1844,1667	180,78763	
		B	1822,8571	197,55795	
		C	1941,6667	188,19316	
Aumento de peso al 21° día de estudio (g)	Grupo	LM	471,8333	111,68960	P=0,002*
		A	494,3333	51,91403	
		B	621,1429	81,15300	
		C	668,0000	98,65090	
% peso ganado al 21° día de estudio	Grupo	LM	36,9524	8,23730	P=0,001*
		A	37,5226	8,49201	
		B	51,7570	4,49375	
		C	53,0235	9,81133	

*Resultado estadísticamente significativo.

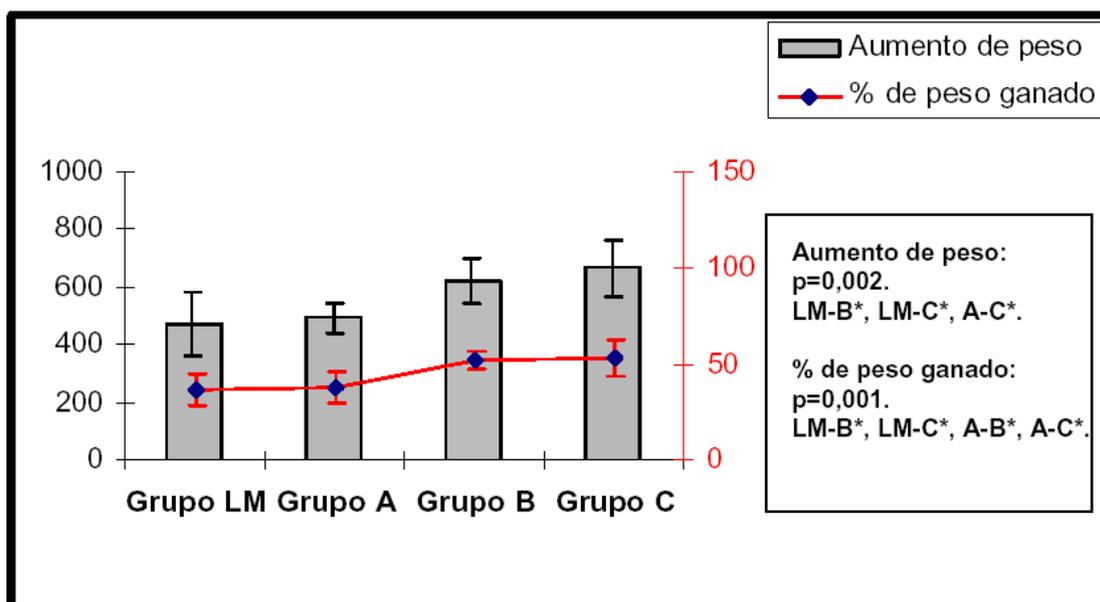


Figura 8. Incremento de peso al 21º día estudio.

3.2.2.-Evolución estatural (longitud):

Los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas en la longitud a los 21 días de estudio ($p=0,44$). Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas en el aumento de longitud a los 21 días de estudio ($p=0,04$). De forma que los pacientes del grupo C experimentaron un mayor aumento de longitud (cm) que los pacientes del grupo LM. Los pacientes del grupo LM experimentaron un mayor incremento de longitud que los del grupo B y éstos a su vez presentaron un mayor incremento de longitud que los del grupo A.

Por los que respecta al incremento porcentual de longitud respecto a la inicial a los 21 días de estudio. Los pacientes incluidos en los grupos suplementados (grupo B y C) y los pacientes incluidos en el grupo LM experimentaron un mayor incremento de longitud (%) que los del grupo A con una p muy cercana a la significación estadística ($p=0,051$).

RESULTADOS

Tabla 19. Evolución estatural al 21º día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Longitud al 21º día de estudio (cm)	Grupo	LM	43,5000	1,70294	P=0,443
		A	43,6667	1,50555	
		B	43,8857	1,59940	
		C	44,9167	1,65580	
Aumento de longitud al 21º día de estudio (cm)	Grupo	LM	4,4167	1,53025	P=0,041*
		A	2,8333	,81650	
		B	4,2429	1,09370	
		C	4,5000	,54772	
%longitud ganado al 21º día de estudio	Grupo	LM	11,4563	4,36968	P=0,051
		A	6,9707	2,13084	
		B	10,7511	2,97803	
		C	11,1580	1,49286	

*Resultado estadísticamente significativo.

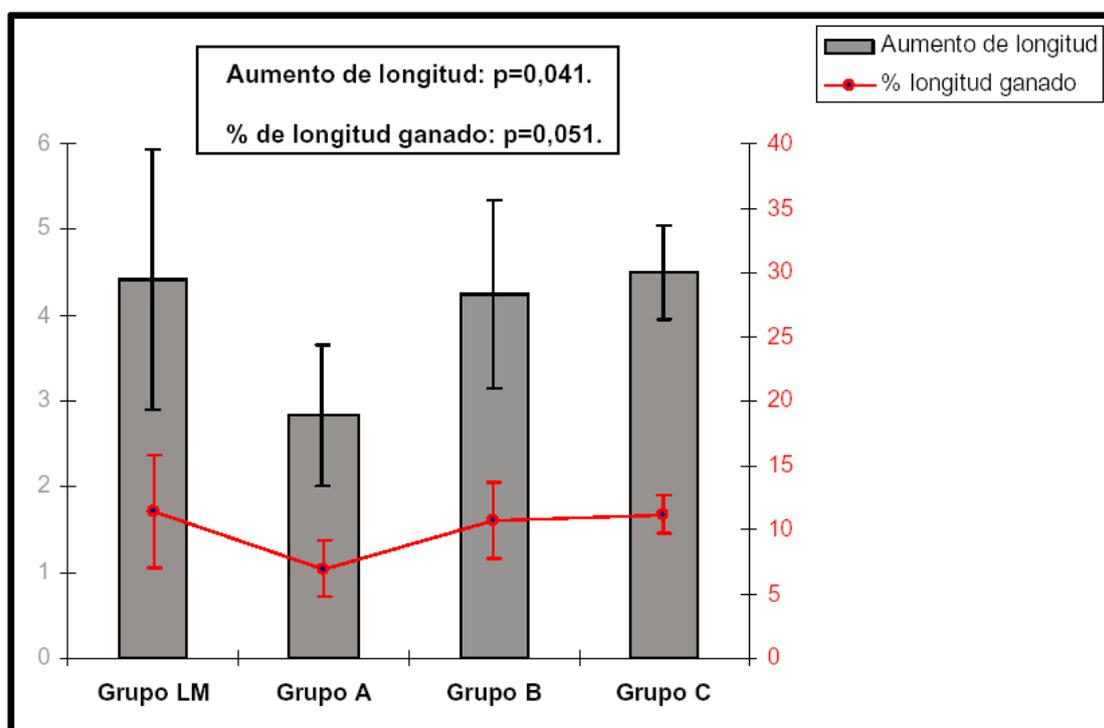


Figura 9. Incremento de longitud al 21º día estudio.

3.2.3.-Evolución del perímetro craneal:

No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en el perímetro craneal a los 21 días ($p=0,65$). Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas en el incremento de perímetro craneal ($p=0,01$) y en el porcentaje de perímetro craneal ganado ($p=0,00$). De forma que, los pacientes del grupo B experimentaron un aumento de perímetro craneal (en cm y en porcentaje) discretamente superior a los del grupo C. Y ambos grupos suplementados presentaron un mayor incremento que los del grupo LM y A.

Tabla 20. Evolución PC al 21° día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
PC al 21° día de estudio (cm)	Grupo	LM	30,9200	1,64530	P=0,652
		A	31,0167	,54924	
		B	31,4429	1,44090	
		C	31,6667	,47188	
Aumento del PC al 21° día de estudio (cm)	Grupo	LM	2,9200	,63797	P=0,012*
		A	2,6833	,38166	
		B	3,6571	,52554	
		C	3,5000	,57966	
% PC ganado al 21° día de estudio	Grupo	LM	10,4268	2,15141	P=0,008*
		A	9,4712	1,35584	
		B	13,1318	1,54811	
		C	12,4814	2,35450	

*Resultado estadísticamente significativo.

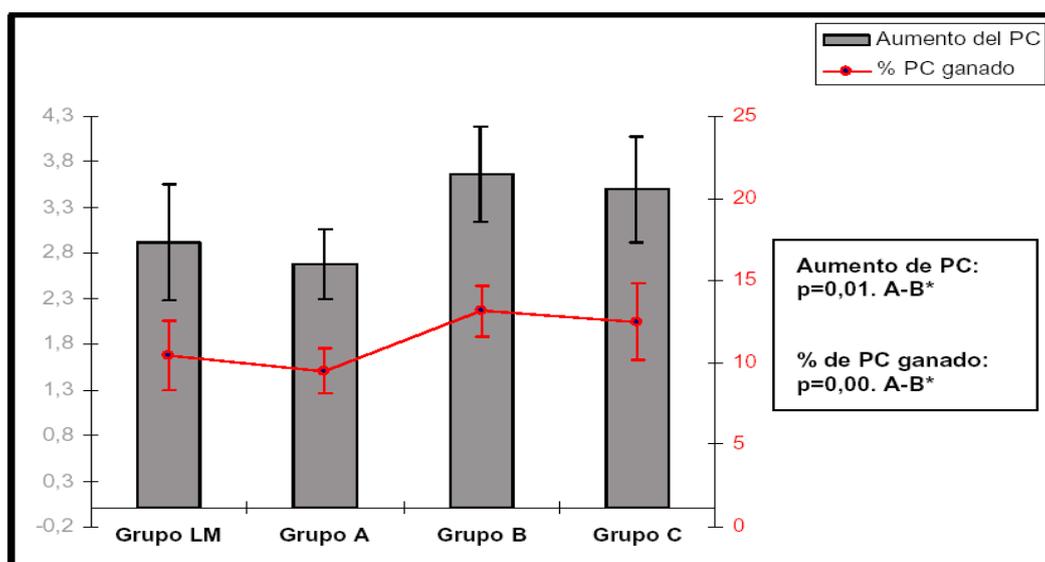


Figura 10. Incremento de PC al 21° día estudio.

3.2.4.-Evolución del perímetro braquial:

No existen diferencias entre grupos en el perímetro braquial medio a los 21 días de estudio. A pesar de que los grupos suplementados presentan un mayor incremento de perímetro braquial, tanto en cm como en porcentaje, esta diferencia no es estadísticamente significativa.

Tabla 21. Evolución PB al 21° día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
PB al 21° día de estudio (cm)	Grupo	LM	7,8600	,61074	P=0,53
		A	8,0000	,36332	
		B	7,7286	,50897	
		C	8,1000	,40988	
Aumento del PB al 21° día de estudio (cm)	Grupo	LM	1,1000	,54772	P=0,32
		A	1,1833	,21370	
		B	1,4714	,34983	
		C	1,4167	,42151	
% PB ganado al 21° día de estudio	Grupo	LM	16,8156	9,06292	P=0,27
		A	17,6006	4,34276	
		B	23,7793	6,35978	
		C	21,6104	7,47059	

3.3.-Estudio de composición corporal al 21° día de estudio.

3.3.1.-Valoración de la masa libre de grasa:

Los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas ni en la cantidad total de masa libre de grasa ($p=0,56$) ni en el porcentaje de masa libre de grasa corporal a los 21 días ($p=0,31$). Sin embargo, si existieron diferencias estadísticamente significativas en el aumento en gramos de masa libre de grasa ($p=0,02$) y en el porcentaje de masa libre de grasa ganado ($p=0,00$). De forma que los pacientes del grupo B experimentaron un incremento de masa libre de grasa (en gramos y en porcentaje) discretamente mayor que los del grupo C. Y Ambos grupos suplementados experimentaron un mayor incremento de masa libre de

RESULTADOS

grasa (en gramos y en porcentaje) que los pacientes incluidos en los grupos no suplementados (LM y A).

Tabla 22. Evolución masa libre de grasa al 21° día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Masa libre de grasa al 21° día de estudio (g)	Grupo	LM	1588,4617	196,61307	P=0,569
		A	1664,5033	145,78234	
		B	1646,5843	194,94286	
		C	1731,1300	145,04071	
Masa libre de grasa al 21° día de estudio (%)	Grupo	LM	90,6050	1,64450	P=0,54
		A	90,3443	1,94165	
		B	90,2696	2,01177	
		C	89,2497	1,24345	
Aumento de masa libre de grasa al 21° día (g)	Grupo	LM	431,0517	102,95704	P=0,027*
		A	441,0200	37,86596	
		B	556,4957	93,83038	
		C	549,0267	97,44159	
% masa libre de grasa ganado al 21° día de estudio	Grupo	LM	37,5975	9,15572	P=0,007*
		A	36,1729	2,85686	
		B	51,2334	7,15692	
		C	47,1558	10,80286	

*Resultado estadísticamente significativo.

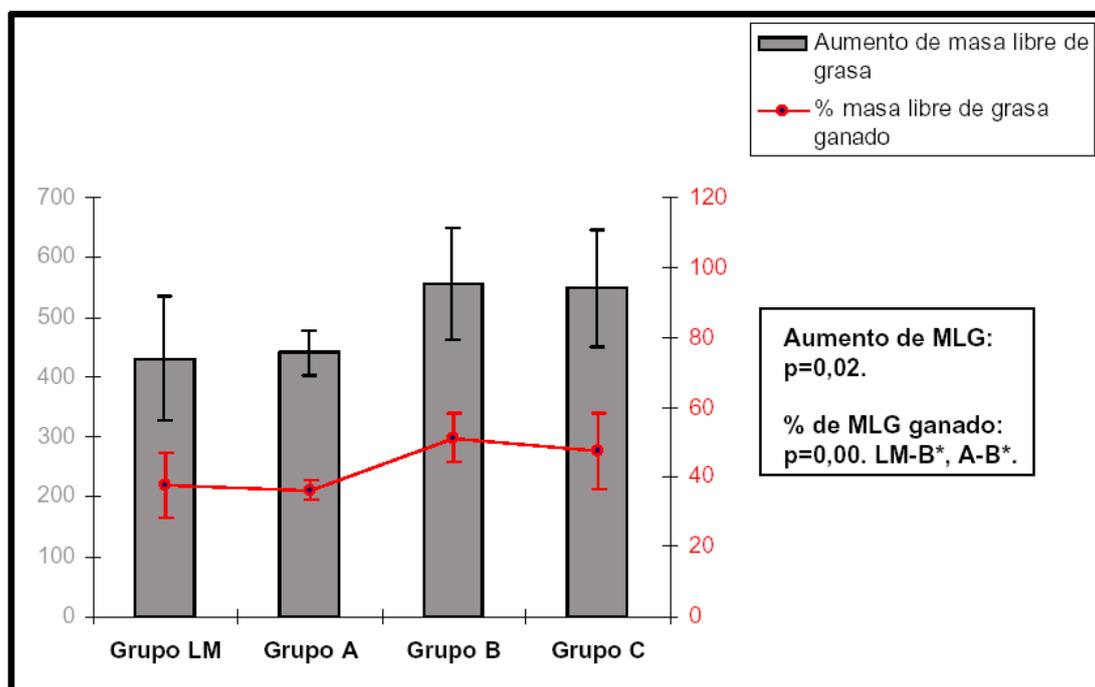


Figura 11. Incremento de masa libre de grasa al 21° día estudio.

3.3.2.-Valoración de la masa grasa:

Al igual que en el estudio de masa libre de grasa, los grupos no presentaron diferencias estadísticamente significativas ni en la cantidad total de masa grasa ($p=0,28$) ni en el porcentaje de masa grasa corporal a los 21 días ($p=0,56$). Si existieron diferencias estadísticamente significativas en el aumento en gramos de masa grasa ($p=0,02$) y en el porcentaje de masa grasa ganado ($p=0,01$). De forma que los pacientes del grupo C experimentaron un mayor incremento de masa grasa (en gramos y en porcentaje) que los pacientes del grupo B. Y los pacientes del grupo B experimentaron un mayor incremento de masa grasa que los del grupo LM y A.

Tabla 23. Evolución masa grasa al 21º día estudio.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Masa grasa al 21º día de estudio (g)	Grupo	LM	164,0150	36,73237	P=0,28
		A	178,3250	49,39724	
		B	176,2629	36,11076	
		C	210,5183	44,30946	
Masa grasa al 21º día de estudio (%)	Grupo	LM	9,3517	1,64661	P=0,56
		A	9,5774	2,04724	
		B	9,7299	2,01175	
		C	10,7493	1,24449	
Aumento de masa grasa al 21º día (g)	Grupo	LM	40,9133	27,22604	P=0,02*
		A	52,0017	59,22953	
		B	64,6471	36,97321	
		C	118,9667	40,59886	
% masa grasa ganado al 21º día de estudio	Grupo	LM	38,9650	33,15857	P=0,01*
		A	34,8457	46,02982	
		B	64,1362	41,88999	
		C	160,5222	107,59939	

*Resultado estadísticamente significativo.

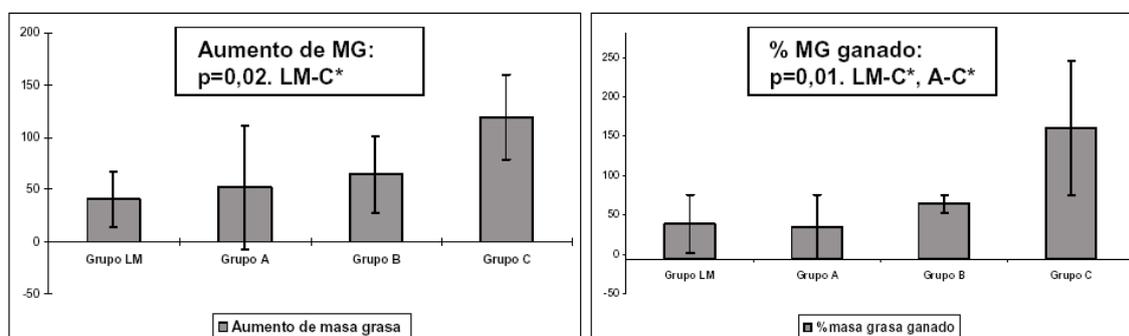


Figura 12. Incremento de masa grasa al 21º día estudio.

4.-Resultados finales.

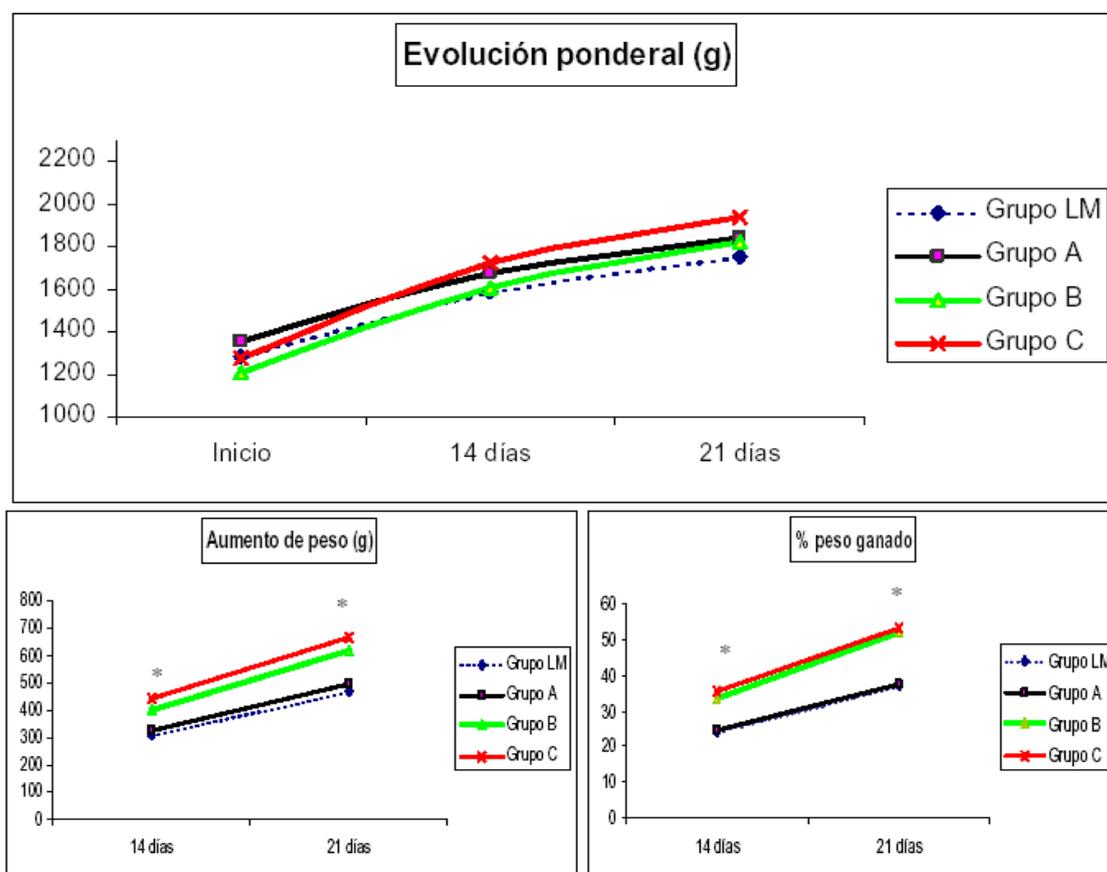
A continuación se describen los resultados presentados por todos los pacientes incluidos al finalizar el estudio.

No se observaron complicaciones clínicas atribuibles a la pauta de alimentación o a la metodología de estudio utilizada.

El coeficiente de variación intraobservador de la resistencia obtenido en las mediciones por bioimpedanciometría fue de $1,09 \pm 1,5\%$.

4.1.-Evolución ponderal:

La evolución de peso, aumento de peso y porcentaje de peso ganado a lo largo de los 21 días de estudio queda representada en las siguientes gráficas.



* Resultado estadísticamente significativo

Figura 13. Evolución de las variables referentes al peso.

Dividiendo el aumento de peso al finalizar el estudio por los días de seguimiento se obtiene el incremento de peso en g/día. Como queda reflejado en la siguiente tabla, al analizar el incremento ponderal medio de cada grupo podemos ver como existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,002$). De forma que los pacientes del grupo C experimentan un mayor aumento de peso que los pacientes del grupo B; los pacientes del grupo B presentan una mayor ganancia ponderal que los pacientes del grupo A; y éstos presentan una mayor ganancia que los del grupo LM.

Tabla 24. Ganancia de peso medio.

Aumento de peso (g/día)	Grupo	Media	Desviación estándar	Significación estadística
	LM	22,4683	5,31855	$P=0,002^*$
	A	23,5397	2,47210	
	B	29,5782	3,86443	
	C	31,8095	4,69766	

*Resultado estadísticamente significativo.

Como queda reflejado en la gráfica siguiente, las diferencias en ganancia ponderal se establecieron de forma fundamental entre los grupos suplementados y no suplementados. Sin existir diferencias estadísticamente significativas en los incrementos medios entre los grupos A y LM o entre los grupos B y C. Esta ganancia ponderal se produjo a expensas de una mayor acreción de masa grasa y masa libre de grasa: Figura 14.

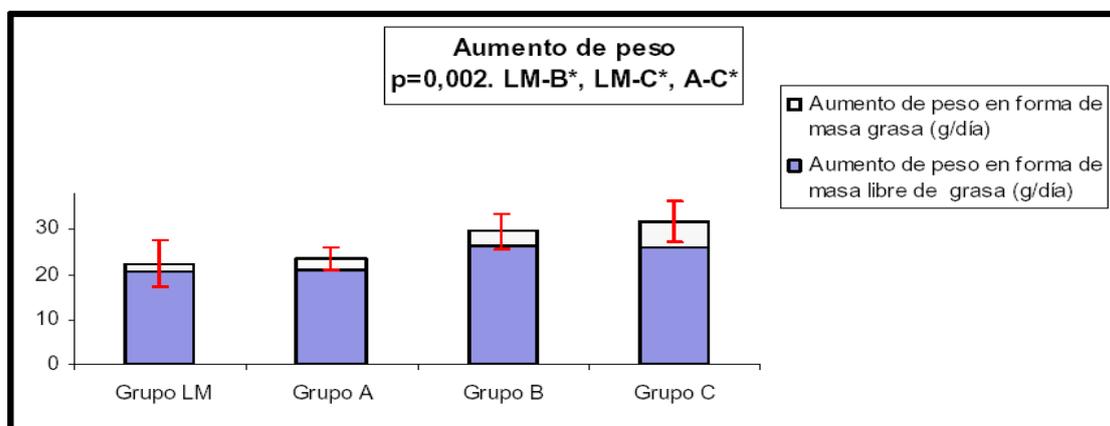


Figura 14. Calidad de la ganancia de peso medio.

RESULTADOS

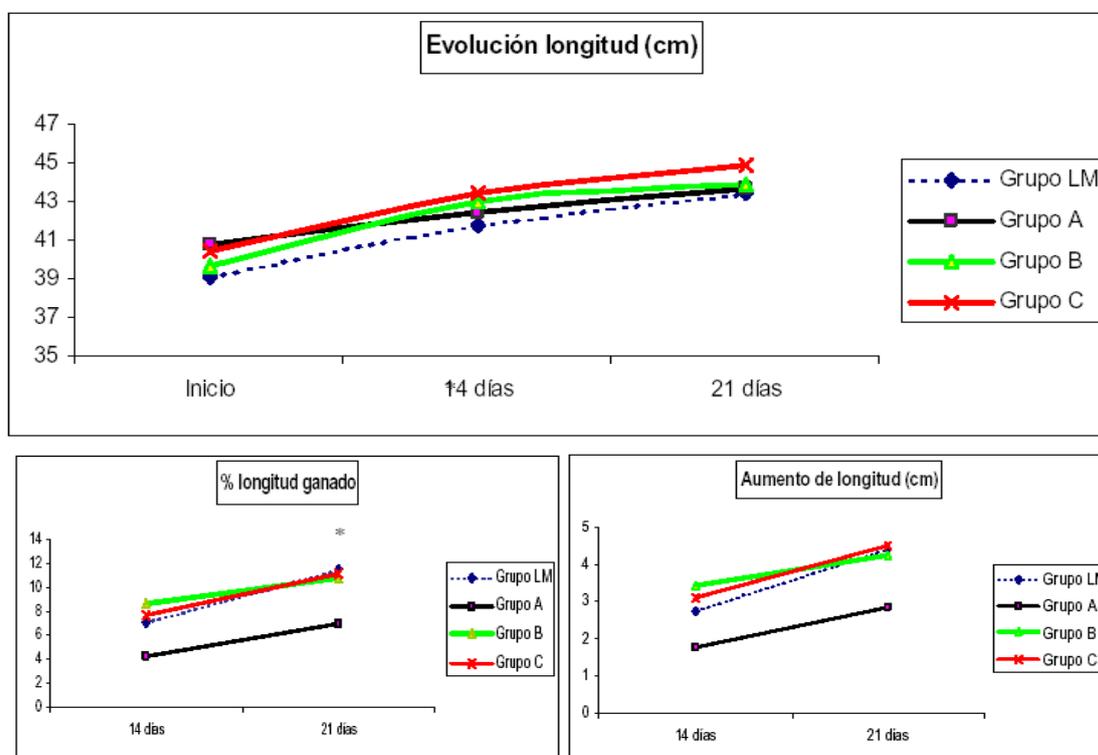
No existieron diferencias entre grupos en el porcentaje de peso ganado en forma de masa libre de grasa ni en el porcentaje de peso ganado en forma de masa grasa.

Tabla 25. Porcentajes de peso ganados en forma de MG o MLG

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Porcentaje de peso ganado en forma de masa libre de grasa	Grupo	LM	91,6245	5,15887	P=0,15
		A	89,9594	11,24907	
		B	89,3895	5,74127	
		C	82,0628	6,50625	
Porcentaje de peso ganado en forma de masa grasa	Grupo	LM	8,5321	4,98144	P=0,16
		A	9,7821	11,20858	
		B	10,6105	5,74127	
		C	17,9362	6,50908	

4.2.-Evolución estatural:

La evolución de longitud, aumento de longitud y porcentaje de longitud ganado a lo largo de los 21 días de estudio queda representada en las siguientes gráficas.



* Resultado estadísticamente significativo

Figura 15. Evolución de las variables referentes a longitud.

RESULTADOS

Calculando el incremento longitud (cm/semana) al final del estudio se demuestra como el incremento de longitud medio presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,04$). De forma que los pacientes del grupo C experimentan un mayor aumento de longitud que los pacientes del grupo LM; los pacientes del grupo LM presentan un mayor aumento que los pacientes del grupo B; y éstos lo presentan con respecto a los del grupo A.

Tabla 26. Aumento de longitud medio.

Aumento de longitud (cm/semana)	Grupo	Media	Desviación estándar	Significación estadística
	LM	1,4722	,51008	$P=0,04^*$
	A	,9444	,27217	
	B	1,4143	,36457	
	C	1,5000	,18257	

*Resultado estadísticamente significativo.

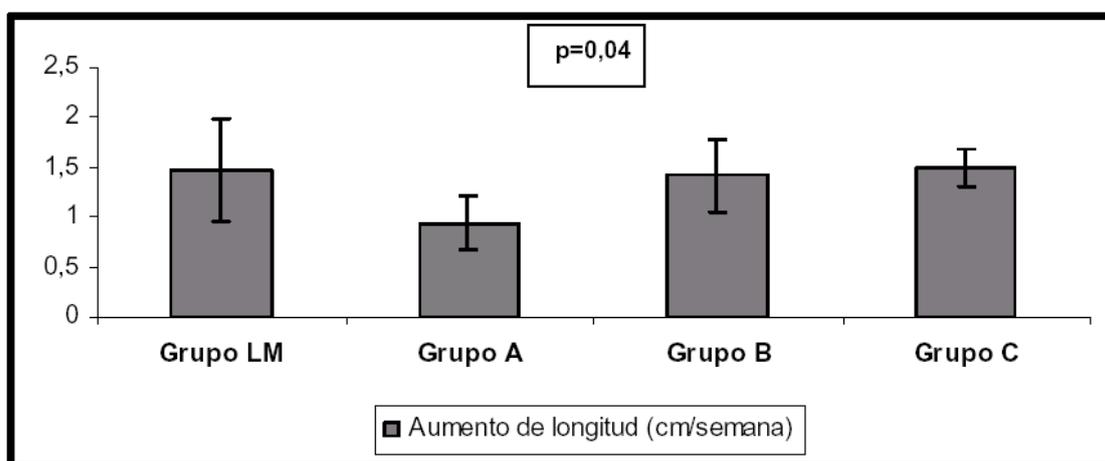
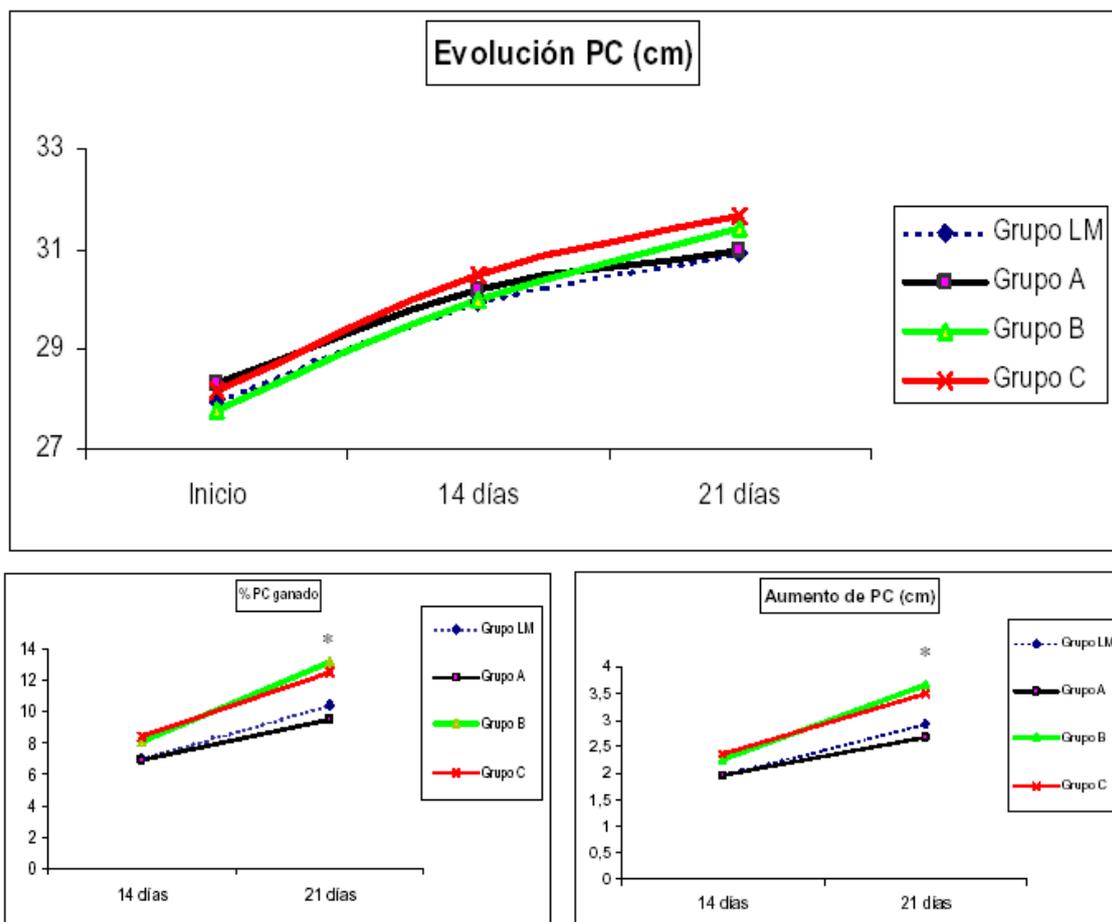


Figura 16. Aumento de longitud medio.

4.3.-Evolución del perímetro craneal:

La evolución del perímetro craneal, aumento de perímetro craneal y porcentaje de perímetro craneal ganado a lo largo de los 21 días de estudio queda representada en las siguientes gráficas.



* Resultado estadísticamente significativo

Figura 17. Evolución de las variables referentes a la PC.

El incremento medio del perímetro craneal en cm/semana presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,01$). De forma que los pacientes del grupo B experimentan un mayor aumento de perímetro craneal que los pacientes del grupo C; los pacientes del grupo C

RESULTADOS

presentan un mayor aumento que los pacientes del grupo LM; y éstos lo presentan con respecto a los del grupo A.

Tabla 27. Aumento de PC medio.

		Media	Desviación estándar	Significación estadística
Aumento de PC (cm/semana)	Grupo LM	,9733	,21266	P=0,01*
	A	,8944	,12722	
	B	1,2190	,17518	
	C	1,1667	,19322	

*Resultado estadísticamente significativo.

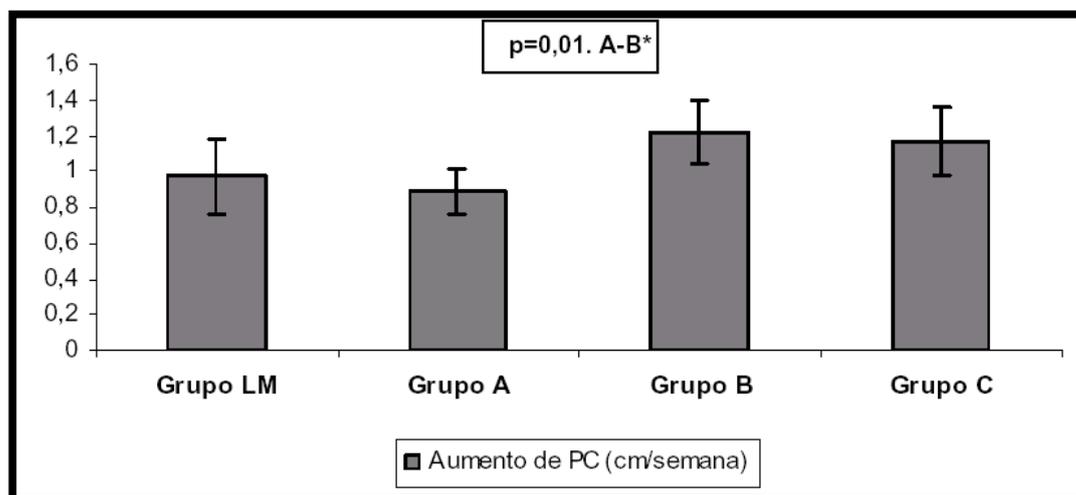
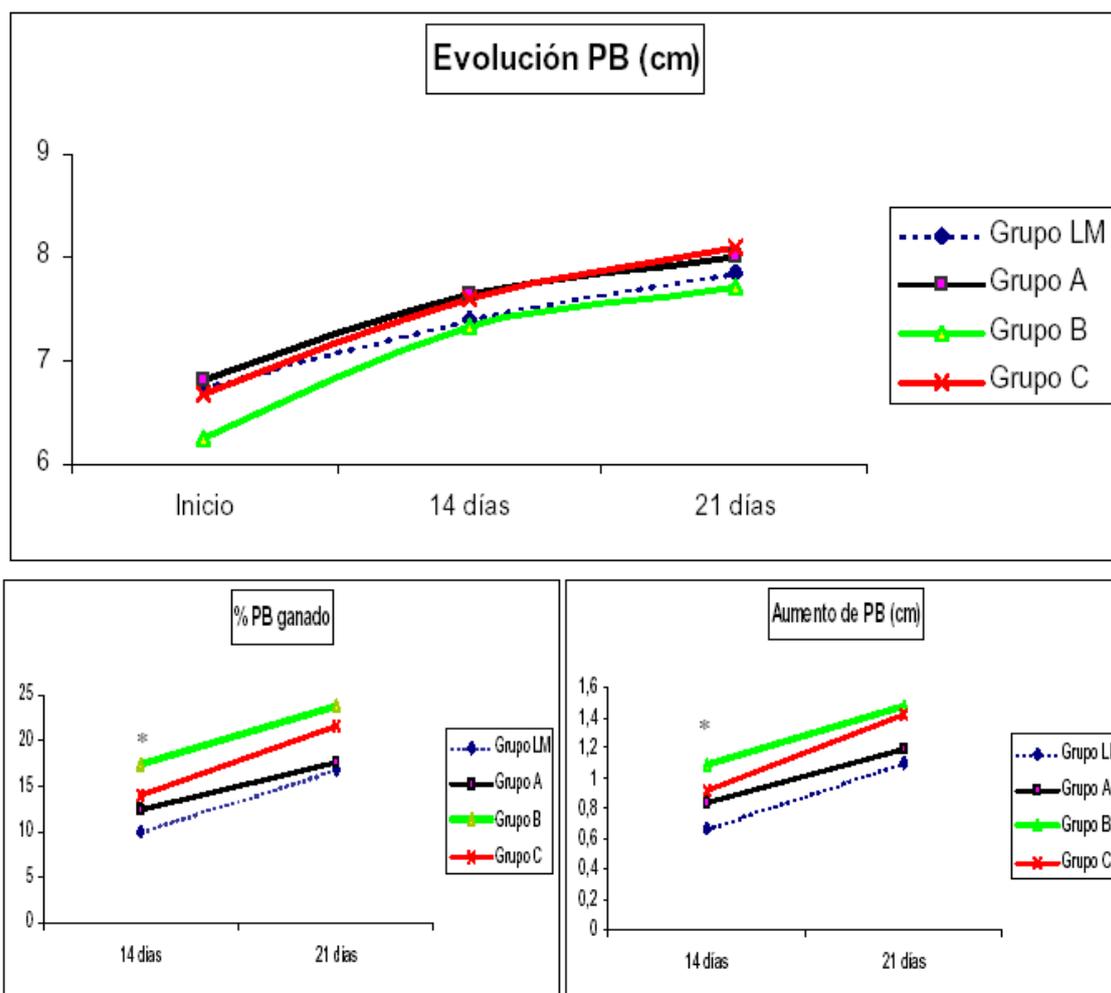


Figura 18. Aumento de PC medio.

4.4.-Evolución del perímetro braquial:

La evolución de perímetro braquial, aumento de perímetro braquial y porcentaje de perímetro braquial ganado a lo largo de los 21 días de estudio queda representada en las siguientes gráficas.



* Resultado estadísticamente significativo

Figura 19. Evolución de las variables referentes a la PB.

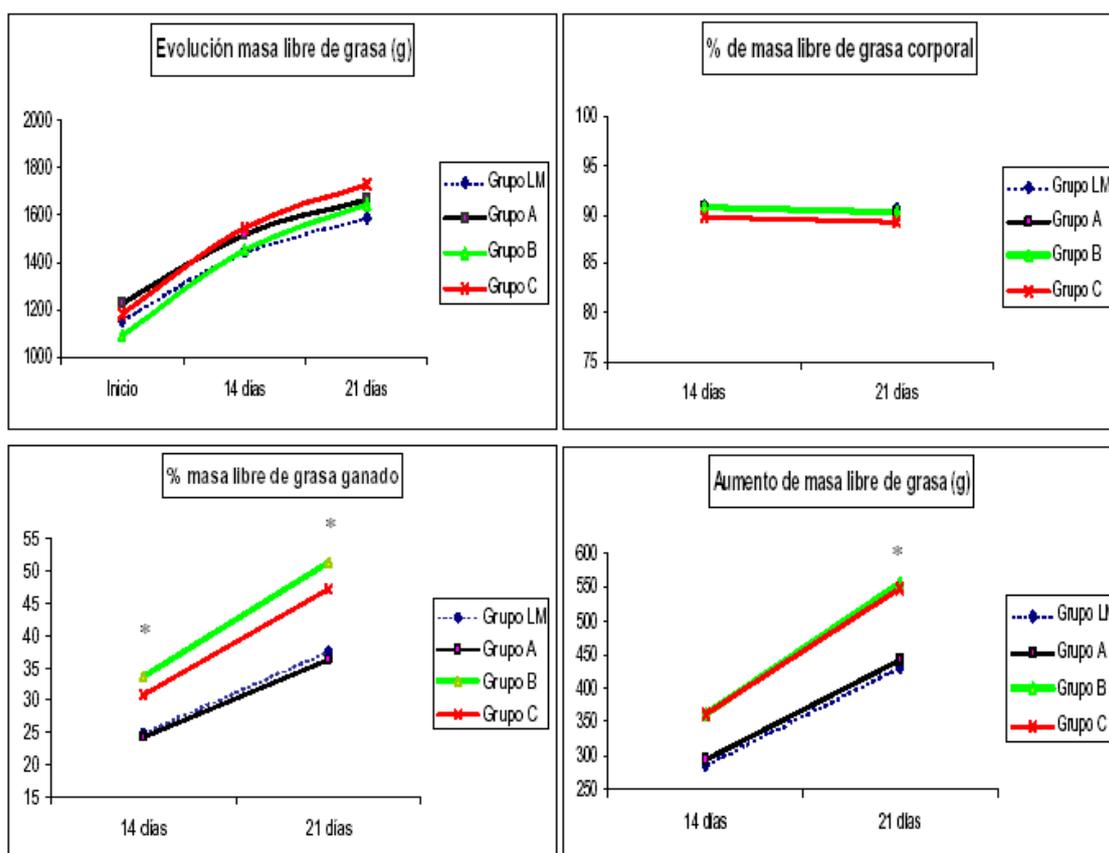
El incremento medio del perímetro braquial en cm/semana no presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

Tabla 28. Aumento de PB medio.

		Media	Desviación estándar	Significación estadística
Aumento de PB (cm/semana)	Grupo LM	,3667	,18257	P=0,32
	A	,3944	,07123	
	B	,4905	,11661	
	C	,4722	,14050	

4.5.-Evolución de la masa libre de grasa:

La evolución de la cantidad de masa libre de grasa, el porcentaje de masa libre de grasa corporal, el aumento de masa libre de grasa y el porcentaje de masa libre de grasa ganado a lo largo de los 21 días de estudio queda representada en las siguientes gráficas.



* Resultado estadísticamente significativo

Figura 20. Evolución de las variables referentes a la masa libre de grasa.

El incremento de masa libre de grasa (g/día) presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,02$). De forma que los pacientes del grupo B experimentan un mayor aumento de masa libre de grasa que los pacientes del grupo C; los pacientes del grupo C presentan un

RESULTADOS

mayor aumento que los pacientes del grupo A; y éstos lo presentan con respecto a los del grupo LM.

Tabla 29. Aumento de masa libre de grasa medio.

		Media	Desviación estándar	Significación estadística
Aumento de masa libre de grasa (g/día)	Grupo LM	20,5263	4,90272	P=0,02*
	A	21,0010	1,80314	
	B	26,4998	4,46811	
	C	26,1441	4,64008	

*Resultado estadísticamente significativo.

Como queda reflejado en la gráfica siguiente, las diferencias en ganancia de masa libre de grasa se establecieron de forma fundamental entre los grupos suplementados y no suplementados. Sin existir diferencias estadísticamente significativas en los incrementos medios entre los grupos A y LM o entre los grupos B y C.

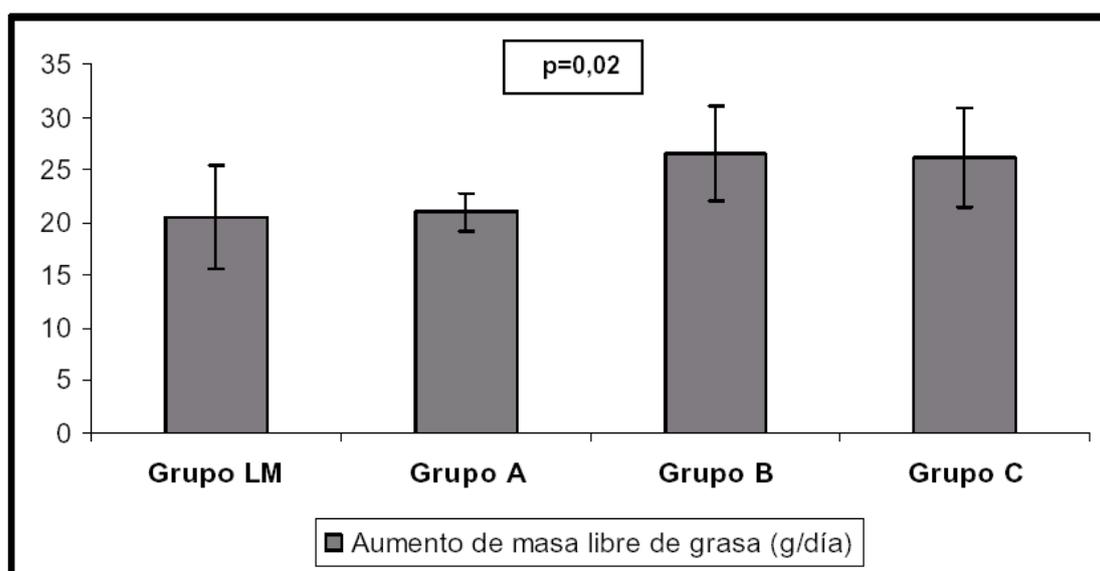
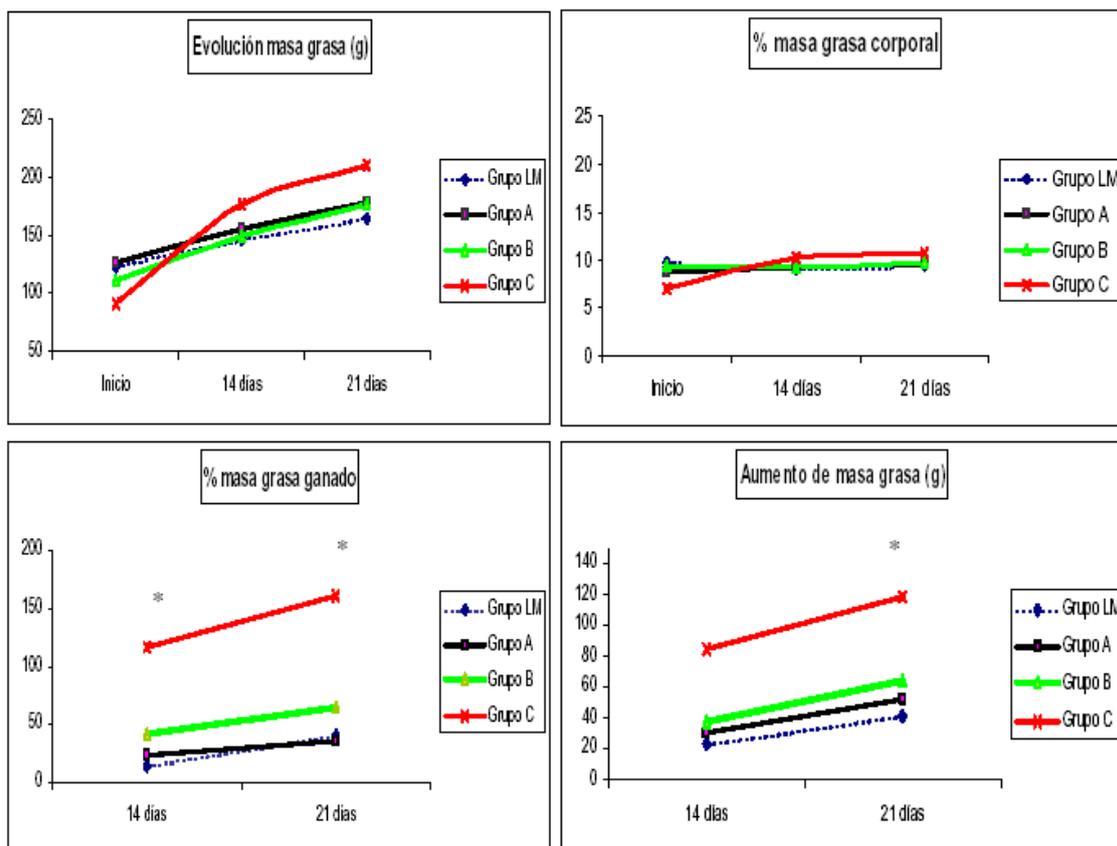


Figura 21. Aumento de masa libre de grasa medio.

4.6.-Evolución de la masa grasa:

La evolución de la cantidad de masa grasa, porcentaje de masa grasa corporal, aumento de masa grasa y el porcentaje de masa grasa ganado a lo largo de los 21 días de estudio queda representada en las siguientes gráficas.



* Resultado estadísticamente significativo

Figura 22. Evolución de las variables referentes a la masa grasa.

El incremento de masa grasa (g/día) presentó diferencias estadísticamente significativas entre grupos ($p=0,02$). De forma que los pacientes del grupo C experimentan un mayor aumento de masa grasa que los pacientes del grupo B; los pacientes del grupo B presentan un mayor aumento que los pacientes del grupo A; y éstos lo presentan con respecto a los del grupo LM.

Tabla 30. Aumento de masa grasa medio.

Aumento de masa grasa (g/día)	Grupo	LM	Media	Desviación estándar	Significación estadística
		LM	1,9483	1,29648	P=0,02*
		A	2,4763	2,82045	
		B	3,0784	1,76063	
		C	5,6651	1,93328	

*Resultado estadísticamente significativo.

Como queda reflejado en la gráfica siguiente, las diferencias en ganancia de masa grasa se establecieron de forma fundamental entre los grupos suplementados y no suplementados. Sin existir diferencias estadísticamente significativas en los incrementos medios entre los grupos A y LM o entre los grupos B y C.

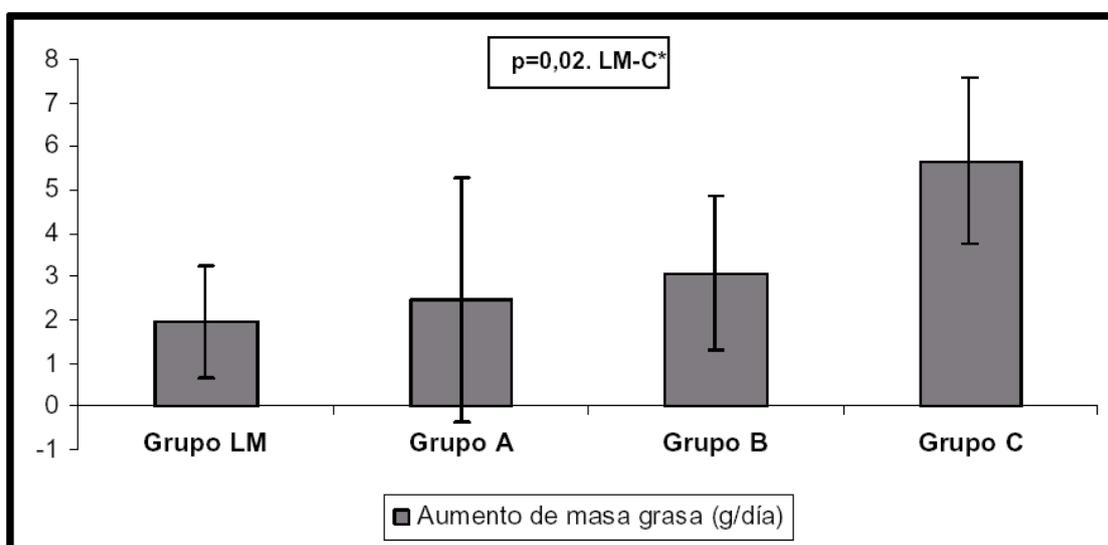


Figura 23. Aumento de masa grasa medio.

4.7.-Resultados analíticos:

Los valores de urea plasmáticos (mg/dl) en los pacientes del grupo C fueron superiores sin existir diferencias estadísticamente significativas. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los niveles plasmáticos de creatinina (mg/dl), proteínas totales (g/l), amonio ($\mu\text{g/dl}$), triglicéridos (mg/dl), colesterol total (mg/dl), pH o exceso de base (mmol/l).

Tabla 31. Valores analíticos medios.

			Media	Desviación estándar	Significación estadística
Urea	Grupo	A	9,8333	2,85774	P=0,532
		B	8,8571	4,29839	
		C	11,3333	4,27395	
Creatinina	Grupo	A	,4217	,07414	P=0,318
		B	,4614	,08395	
		C	,5017	,10496	
Proteínas	Grupo	A	44,8000	2,77489	P=0,435
		B	42,4286	1,98806	
		C	43,2000	4,38178	
Amonio	Grupo	A	116,3333	49,48400	P=0,662
		B	132,5714	20,25551	
		C	130,3333	26,71828	
Triglicéridos	Grupo	A	80,0000	28,38309	P=0,826
		B	71,8571	18,25220	
		C	77,0000	25,13961	
Colesterol	Grupo	A	99,1667	23,59167	P=0,446
		B	102,1429	10,97616	
		C	90,3333	13,99524	
pH	Grupo	A	7,3983	,06463	P=0,244
		B	7,3986	,02268	
		C	7,3533	,06218	
Exceso de base	Grupo	A	,3833	2,06728	P=0,696
		B	,3714	1,95509	
		C	1,3333	2,71416	

DISCUSIÓN

1.-Discusión de pacientes y métodos:

1.1.- Discusión sobre el tamaño muestral:

El principal inconveniente de este trabajo, así como de la mayoría de trabajos publicados referentes a intervenciones nutricionales en prematuros extremos, es la dificultad para obtener muestras que tengan un tamaño adecuado. Sin embargo, pese al escaso tamaño de la muestra presentada, se han podido obtener diferencias estadísticamente significativas en la mayoría de las variables sometidas a estudio. Este hecho refleja las grandes diferencias que existen entre grupos para alguna de estas variables.

1.2.-Seguridad de la fórmula suplementada utilizada:

En los grupos B y C se ha utilizado una fórmula adaptada a prematuros al 15,9% suplementada con aportes proteico-calóricos. Así pues, se ha utilizado Duocal® como suplemento energético y Promod Powder® como módulo de suplemento proteico. Ambos módulos nutricionales habían sido utilizados como suplemento nutricional en la práctica diaria en diferentes unidades neonatales sin que existiera constancia de efectos adversos descritos². En el caso de Promod Powder®, se trata de un concentrado de proteínas del lactosuero, y por tanto es pobre en tirosina y fenilalanina. Este hecho es de suma importancia en nuestro estudio, dado el déficit de oxidación de estos aminoácidos a nivel hepático que presentan los prematuros extremos¹³⁴.

En el caso de las fórmulas suplementadas la osmolaridad no debe ser superior a 450 mosm/L, dado que este hecho puede suponer un riesgo incrementado de desarrollar enterocolitis necrotizante². En este sentido, Pereira-Da-Silva et al¹³⁵ habían presentado un trabajo en el que no hallaron

osmolaridades superiores a 355 mosm/L en fórmulas suplementadas. En base a estos datos, y la experiencia de uso de ambos módulos de suplementación en el ámbito clínico sin efectos secundarios descritos, se decidió que no era necesario comprobar la osmolaridad de las fórmulas suplementadas utilizadas.

1.3.-Limitaciones en la valoración antropométrica:

Los datos obtenidos referentes al peso, perímetro craneal y perímetro braquial se obtuvieron siempre por el mismo investigador mediante mediciones estándar. Los datos referentes a la valoración de la talla/longitud, al no disponer de un tallómetro tipo Harpenden, se obtuvieron, por un único investigador, mediante el uso de una cinta métrica inextensible. Dado que este método puede estar sujeto a errores de medición¹³⁶, los datos referentes a la longitud deben analizarse con mayor cautela.

1.4.-Limitaciones en la valoración de la composición corporal:

Como se puede deducir de la lectura de los apartados incluidos en los fundamentos teóricos referentes a la medición de la composición corporal, no existe una técnica in vivo de elección que constituya el patrón oro en prematuros extremos. Todas las técnicas presentan ventajas y limitaciones que ya se han ido detallando en el apartado de fundamentos teóricos. Lukaski et al⁹⁹ las esquematizaron de una manera gráfica en la tabla que presentamos a continuación.

Tabla 32. Limitaciones en la valoración in vivo de la composición corporal.

Métodos	Coste	Dificultad técnica	Precisión para estimar MLG	Precisión para estimar MG
Deuterio	2	3	3	3
Oxígeno ₁₈	5	5	4	4
Tritio	3	3	3	3
Densitometría	4	4	5	5
Pliegues cutáneos	1	2	2	2
Circunferencia braquial	1	3	2	2
Activación neutrones	5	5	5	5
3-Metilhistidina	2	3	3	¿?
TOBEC	5	1	4	4
BIA	2	1	4	4
DEXASCAN	4	4	4	4
TC	5	5	¿?	¿?
Ultrasonidos	3	3	3	3
RMN	5	5	¿?	¿?
Infrarrojos	4	3	3	3

Puntuación 1-5 en escala ascendente

Actualmente, una de las técnicas utilizadas con mayor frecuencia es el DEXASCAN. Esta técnica ha demostrado tener una buena precisión a la hora de valorar la composición corporal en neonatos¹²⁸. Sin embargo, se trata de una técnica con limitaciones en cuanto a su precisión en pacientes con peso inferior a 1800 g⁷⁷. En nuestro caso, al no disponer de un equipo en nuestro centro, los prematuros debían ser trasladados para su realización a otros centros. Estas limitaciones hicieron descartar su uso en nuestro estudio.

Del resto de técnicas, la bioimpedanciometría pareció la más adecuada para llevar a cabo el estudio, a pesar de que se trata de una técnica con limitaciones en cuanto a su precisión para valorar la masa magra y especialmente la masa grasa (al realizar esta valoración de una forma indirecta). Como se desprende de la tabla previa, esta precisión no es claramente inferior a la que ofrecen otras técnicas, y en cualquier caso su utilidad en estudios longitudinales está claramente demostrada. Por otro lado se trata de una técnica con múltiples ventajas^{115,118}: técnica no invasiva, no dolorosa, sin efecto iatrogénico, de escaso coste económico, de

uso rápido y sencillo, realizable en la cabecera de la incubadora sin necesidad de desplazar al paciente, validada en prematuros extremos^{114,115} y reproducible¹¹⁵.

Reflejo de esta gran reproducibilidad es el bajo valor de coeficiente de variación intraobservador obtenido en la medición de la resistencia en nuestro estudio: $1,09 \pm 1,5\%$. Este valor es similar al obtenido en otros estudio realizados mediante bioimpedanciometría^{115,117}.

2.-Efectos secundarios atribuibles a la fórmula suplementada:

Al igual que en otros estudios prospectivos en los que se ha valorado los efectos de la administración de fórmulas con diferente contenido proteico-energético^{137,138,139} ninguno de nuestros pacientes presentó complicaciones clínicas ni analíticas, demostrando que se trata de una pauta de alimentación segura.

No se observaron diferencias en los niveles séricos de lípidos, pH sérico, exceso de base, proteínas totales o creatinina. Los niveles de amonio plasmáticos fueron superiores en los grupos suplementados, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Este aumento plasmático de amonio es secundaria a un incremento en la deaminación de aminoácidos en el proceso de degradación de éstos. El amonio producido es utilizado, de forma casi total, en el ciclo de formación de urea⁸³.

Pese a los datos expuestos en otros estudios, en los que evidenciaban una relación lineal entre la ingesta proteica y los niveles de urea plasmática^{93,94,138,139}, en nuestro estudio, a pesar de que el grupo C presenta niveles plasmáticos superiores de urea, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Este hecho podría estar en parte justificado por la inmadurez funcional en la actividad del ciclo de la urea que presentan los prematuros extremos, especialmente durante los

primeros días de vida⁸³. Por otro lado, estudios recientes concluyen que, la elevación de los niveles de urea y la acidosis hallados en estudios previos estaban, en gran medida, relacionados con la administración de preparaciones realizadas a partir de hidrolizado de proteínas^{140,141}. Sin embargo, es importante remarcar que el tamaño de la muestra limita la posibilidad de extraer conclusiones al respecto en nuestro estudio.

3.-Discusión de resultados: referencia a trabajos previos.

Según los estudios de Kashyap et al^{142,143} la acreción de masa grasa guarda una relación directa con la administración de calorías totales, mientras que la retención de nitrógeno, y en definitiva la acreción proteica, mantiene una relación directa con el aporte de proteínas.

Sin embargo, un aumento de los aportes calóricos con un aporte deficitario de proteínas conduce a la transformación de la energía sobrante en tejido adiposo. Romera et al⁶⁵ demostró en su trabajo, mediante balance energético y de macronutrientes, como con un aporte estándar de proteínas (3,3 g/kg/d) un aumento de los aportes calóricos hasta 147 kcal/kg/d (de las cuales 129 kcal/kg/d eran de origen no proteico) promovía un aumento de peso respecto al grupo control, independientemente del origen del suplemento calórico (grasa o carbohidrato). Sin embargo, en todos los grupos suplementados, este aumento de peso se producía a expensas de un aumento de la acritud de masa grasa. Esta adiposidad ha demostrado, en el adulto, ser un factor de riesgo de obesidad, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico⁶⁷. Y por tanto parece que sería deseable promover un aumento de peso a expensas de un aumento de la acritud de masa magra.

Con el objetivo de promover un aumento de peso a expensas de masa libre de grasa parece lógico aumentar los aportes proteicos. Fairey et al¹⁴⁴ en su trabajo no encontró diferencias estadísticamente significativas en el

crecimiento o la acreción de masa libre de grasa, valorada por balance de macronutrientes, entre dos grupos de prematuros extremos en recuperación alimentados con fórmulas isocalóricas (120 kcal/kg/d) con diferente aporte proteico: 3,3 g/kg/d Vs 3,8 g/kg/d.

En la misma línea, Embleton et al¹³⁸ comparó el crecimiento y los cambios en la composición corporal en tres grupos de prematuros extremos en recuperación alimentados con fórmulas isocalóricas (130 kcal/kg/d) con diferentes contenidos proteicos: 4,3 g/kg/d, 3,9 g/kg/d y 3,5 g/kg/d. El grupo con mayor aporte proteico presentó al alta una mejor evolución en peso, longitud y perímetro craneal. Aunque estas diferencias no se mantuvieron a los 3 meses de edad corregida. Pese a todo, no existieron diferencias estadísticamente significativas en la composición corporal (valorada por DEXA) entre grupos al alta o a los 3 meses de edad gestacional corregida.

Tanto los resultados de Fairey et al¹⁴⁴ como los de Embleton et al¹³⁸ parecen indicar que un aporte insuficiente de energía impide la utilización adecuada de las proteínas para el crecimiento.

Así pues, a tenor de estos resultados, tal como sugieren Kashyap et al¹⁴⁵, parece que sería necesario, con el fin de promover el crecimiento y la acritud de masa magra en los prematuros extremos en recuperación, aumentar tanto los aportes proteicos como energéticos. Sin embargo, el ratio proteínas/energía adecuado para optimizar este crecimiento no está definido.

A fin de definir qué fórmula alimenticia optimiza el crecimiento en prematuros extremos en recuperación, se han presentado en nuestro estudio 2 grupos con un aporte hiperproteico e hipercalórico (150 kcal/kg/d) con diferente ratio-proteínas energía: el grupo B en el que se administró una alimentación con un ratio proteínas/energía de 2,8 g/100 kcal y el grupo C en el que el ratio administrado fue de 3,1 g/100 kcal. Los resultados se han

comparado con dos grupos controles: un grupo de fórmula artificial adecuada al prematuro y un grupo de lactancia materna fortificada.

Cabe remarcar que, con el objeto de valorar adecuadamente el impacto real sobre el crecimiento y la composición corporal de fórmulas isocalóricas con diferente contenido en proteínas es importante mantener la proporción de grasas/hidratos de carbono constante, tal como se ha realizado en nuestro estudio, dado que los hidratos de carbono han demostrado ser más efectivos en la promoción de ganancia ponderal y acreción de masa grasa y proteínas^{146,147,148}.

Como se ha ido detallando en los resultados, tal como era esperable, los grupos suplementados presentan, con respecto a los grupos control, un mejor desarrollo antropométrico, en lo referente a peso, perímetro craneal y perímetro braquial, y una mayor acreción de masa grasa y masa libre de grasa.

En la tabla 33 se compara el incremento medio de peso (g/d), grasa (g/d), masa libre de grasa (g/d), talla (cm/semana) y perímetro craneal (cm/semana) en los grupos de nutrición hipercalórica y normoproteica del estudio de Romera et al⁶⁵, estudio realizado en nuestra propia Unidad neonatal, con los incrementos medios de los grupos suplementados del presente estudio. Tal como se puede observar en esta tabla, los pacientes de los grupos B y C, no sólo han presentado un crecimiento mayor que los pacientes del estudio de Romera et al⁶⁵, sino que este crecimiento ha sido a expensas de un mayor incremento de masa magra, siendo la acreción de masa grasa muy inferior en los pacientes de nuestro estudio.

Sin embargo, dado que la metodología utilizada en ambos estudios es diferente, estas diferencias deben tomarse con cautela.

Tabla 33. Comparación con los resultados obtenidos por Romera et al.

	Grupo B	Grupo C	Romera et al
Incremento de Peso (g/d)	29,5	31,8	25,3
Incremento de grasa (g/d)	3,0	5,7	9,13
Incremento de masa libre de grasa (g/d)	26,5	26,1	16,17
Incremento de talla (cm/semana)	1,4	1,5	1,28
Incremento de PC(cm/semana)	1,2	1,1	1,08

En relación a los estudios de Embleton et al¹³⁸ y Fairey et al¹⁴⁴ que han valorado el crecimiento y los cambios a nivel de la composición corporal en pacientes con alimentación normocalórica e hiperproteica, nuestros resultados parecen indicar que la adición de calorías a fórmulas hiperproteicas incrementa la ganancia de peso y optimiza la utilización de proteínas, de forma que aumenta la acreción de masa libre de grasa.

En nuestro estudio, pese a que el grupo C recibió unos aportes superior de proteínas, ambos grupos suplementados mostraron una acreción de masa libre de grasa similar. Este hecho parece en consonancia con la hipótesis de Micheli et al⁵⁷, quien afirma que un aporte proteico mayor de 4 g/kg/d no aporta beneficios en términos de crecimiento o acreción de masa magra. Este fenómeno podría explicarse por la saturación de la capacidad de almacenamiento proteico celular⁸³. Existe un equilibrio constante entre los niveles plasmáticos de aminoácidos, la síntesis hepáticas de proteínas plasmáticas y los niveles de proteínas titulares. Cuando hay un exceso de proteínas y aminoácidos plasmáticos, como puede ocurrir en una alimentación hiperproteica, éstos son empleados para elaborar proteínas titulares (acreción de masa magra). Sin embargo, la capacidad de almacenamiento proteico celular es limitada. Una vez se supera este límite,

los aminoácidos sobrantes o bien son empleados para producir energía o bien son utilizados en la adipogénesis. De hecho, hay que recordar que los niveles de urea en el grupo C eran superiores, aunque no de forma estadísticamente significativa, a los presentados por los pacientes del grupo B. Este hecho podría reforzar la idea de que los aminoácidos sobrantes habrían sido degradados para la producción de energía.

Por contra, el grupo C sí que presentó un incremento de peso discretamente superior, aunque no estadísticamente significativo, al grupo B a expensas de una mayor acreción de masa grasa. Este dato podría explicarse por el fenómeno de saturación de la capacidad de almacenamiento proteico celular detallado anteriormente y el desvío hacia la adipogénesis. Sin embargo este resultado, debe analizarse con cautela por el reducido tamaño muestral y por el hecho de que, este aumento de “masa grasa” puede corresponder, en realidad, a un aumento de la masa ósea¹⁴⁹. Es preciso recordar, tal como se explicó en el apartado de fundamentos teóricos, que la bioimpedanciometría valora de forma indirecta la masa grasa al obtenerla de la resta del peso menos la masa libre de grasa. Este hecho es de gran importancia, ya que tanto el aire, como la grasa, como el hueso son malos conductores de electricidad y por tanto no son valorados por la bioimpedanciometría como agua total corporal. Por otro lado, Hillman et al¹⁵⁰ demostró en sus trabajos como un aumento del aporte proteico disminuye la calciuria, asumiendo que este fenómeno se debía a una promoción del desarrollo y mineralización del hueso en aquellos pacientes alimentados con mayores aportes proteicos. Este hecho parece lógico si se recuerda que en la formación de hueso se requiere energía y proteínas para la formación de la matriz de colágeno y calcio y fósforo para la mineralización¹⁵¹. Sin embargo, para demostrar esta hipótesis habría sido necesario realizar a los pacientes en estudio una valoración de la mineralización ósea mediante DEXASCAN.

Ambos grupos suplementados, sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos, han presentado mejor crecimiento del perímetro craneal que los grupos no suplementados. Este dato, en consonancia con los hallazgos referidos por otros autores^{26,152}, es de gran importancia dado que un menor crecimiento del perímetro craneal se ha asociado a un menor desarrollo cerebral (observado por RMN craneal) y un peor desarrollo cognitivo y motor a los 2 años de edad¹⁵³. Con el añadido de que un crecimiento recuperador en lo referente al perímetro craneal podría mejorar el pronóstico neurológico²⁶.

En base a los resultados y dada la ausencia de diferencias estadísticamente significativas para variables antropométricas o de composición corporal entre los grupos B y C, se puede afirmar que, pese a que ambas fórmulas suplementadas parecen seguras, no está justificado aportar suplementos proteicos con un ratio superior a 2,8:100 kcal en una fórmula con aportes energéticos de 150 kcal/kg/d.

El menor crecimiento postnatal experimentado por los grupos control podría condicionar el futuro del paciente en varios aspectos. En primer lugar condiciona el desarrollo antropométrico, dado que varios estudios han sugerido que existe un periodo ventana en el cual el crecimiento recuperador sería posible. Pasado este periodo, si no ha existido un crecimiento recuperador, éste no tendría lugar en los años siguientes^{12,13}. De forma que estos pacientes mantienen un desarrollo, en todas las variables del crecimiento, por debajo de los esperado por su condición genética en todas las edades hasta la edad adulta^{17,18}. En segundo lugar puede condicionar un peor pronóstico neurológico, tanto motor como cognitivo^{19,20,21,22,23}.

No se encontró diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo antropométrico y la composición corporal entre los pacientes alimentados con lactancia materna fortificada y los pacientes alimentados

con fórmula artificial adaptada a prematuros. Este dato contrasta con los obtenidos por otros autores. Pieltain et al¹⁵⁴ comparó el crecimiento y los cambios a nivel de composición corporal mediante DEXASCAN en prematuros en recuperación alimentados con fórmula adaptada a prematuros o lactancia materna fortificada desde que iniciaron la alimentación enteral exclusiva y durante 3 semanas.

Como se puede ver en la tabla 34, los pacientes alimentados con fórmula artificial experimentaron una mayor ganancia ponderal, principalmente a partir de una mayor acreción de masa grasa.

Tabla 34. Comparación con los resultados obtenidos por Pieltain et al

	LM fortificada Pieltain et al	Fórmula prematuro Pieltain et al	Grupo LM	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Ganancia Peso (g/d)	27,3	36,5	22,4	23,5	29,5	31,8
Acreción MLG (g/d)	21,4	26,4	20,5	21,0	26,5	26,1
Acreción MG (g/d)	5,6	9,58	1,9	2,5	3,1	5,6
Talla (cm/sem)	1	1,1	1,4	0,9	1,4	1,5
PC (cm/sem)	0,9	1,1	0,97	0,89	1,21	1,11

Sorprende en este estudio como la ganancia ponderal experimentada por los pacientes incluidos es superior al crecimiento fetal y al presentado por los pacientes incluidos en nuestro estudio. Esta mayor ganancia de peso en el grupo de Pieltain et al¹⁵⁴ puede explicarse al haberse incluido en el estudio a prematuros moderados con peso neonatal inferior a 1750 g y a neonatos con retraso de crecimiento intrauterino. En estos casos, el crecimiento es diferente al experimentado por prematuros extremos, especialmente por aquellos de muy bajo peso (< 1000 g). Y por tanto, los resultados son difícilmente comparables.

4.-Comparación con los estándares fetales:

4.1-Comparación de los resultados antropométricos:

Como se puede apreciar en la tabla 35, el crecimiento antropométrico (en peso, talla y perímetro craneal) experimentado por los grupos suplementados (B y C) durante el periodo de estudio fue discretamente superior al crecimiento medio fetal para el mismo periodo de gestación. Por el contrario, en los grupos no suplementados (A y LM) la ganancia ponderal fue inferior a la fetal.

Tabla 35. Comparación con los estándares fetales.

	Carrascosa [⊖]	Alexander*	Grupo LM	Grupo A	Grupo B	Grupo C
Peso (g/d)	28,8	27,5	22,4	23,5	29,5	31,8
Talla (cm/semana)	1,25	-	1,4	0,9	1,4	1,5
PC (cm/semana)	0,81	-	0,97	0,89	1,21	1,11

*P50 crecimiento fetal 32-36 semanas de gestación según Alexander et al⁵.

⊖ Crecimiento fetal medio 32-36 semanas de gestación según Carrascosa et al⁶.

Como se puede ver en la siguientes gráfica, esta evolución ponderal condiciona que, mientras los grupos no suplementados presentan una progresiva caída del Z-Score respecto a los estándares fetales presentados por Carrascosa et al⁶ durante el periodo a estudio, los grupos suplementados, y especialmente el grupo C, experimentan un crecimiento recuperador.

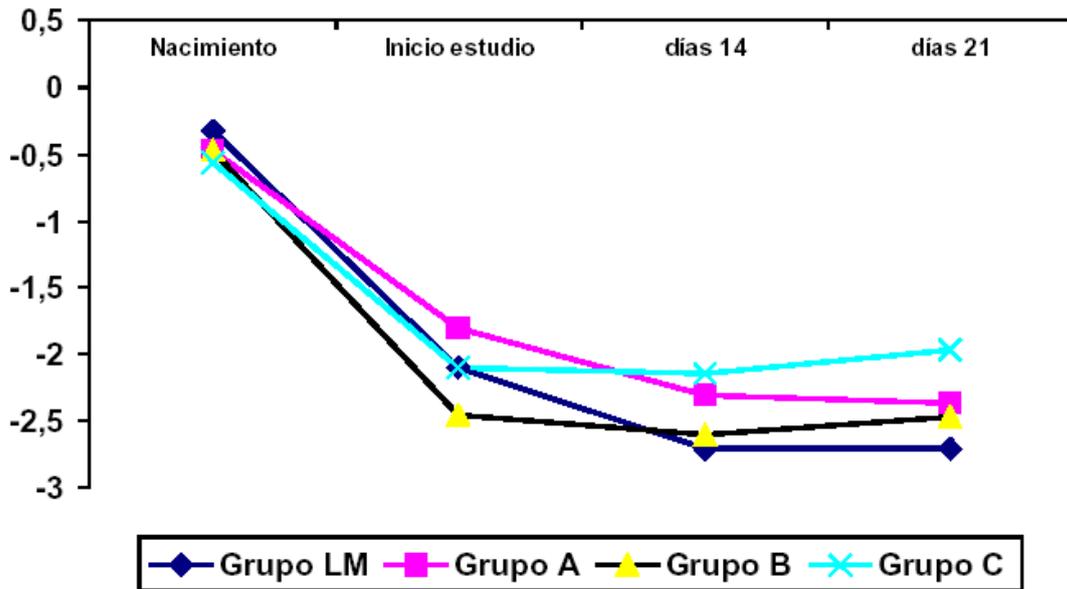


Figura 24. Z-Score peso respecto al crecimiento fetal (Carrascosa et al.)

En la evolución de longitud, tanto los pacientes de los grupos suplementados como los pacientes del grupo LM presentan una amortiguación de la caída del Z-score experimentada desde el nacimiento hasta el momento del inicio del estudio.

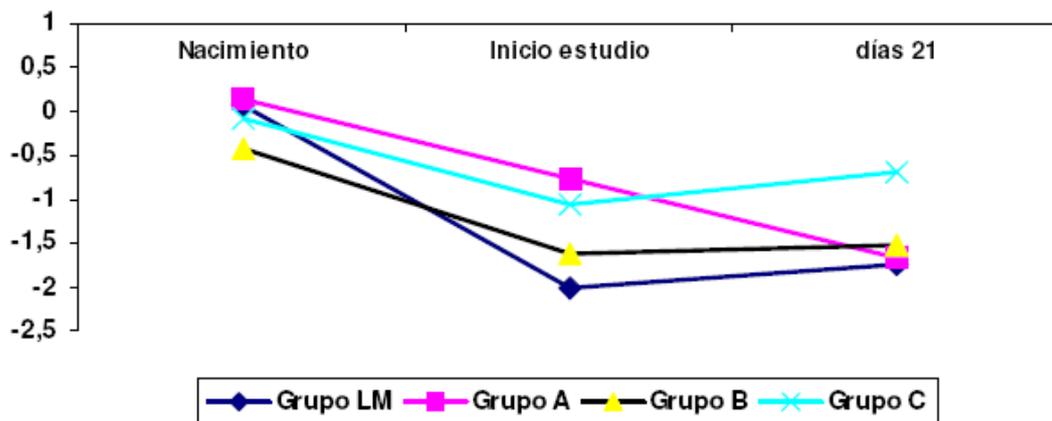


Figura 25. Z-Score longitud respecto al crecimiento fetal (Carrascosa et al.)

En lo referente a la evolución del perímetro craneal, los grupos no suplementados estabilizaron la caída del Z-score. Por el contrario, los grupos suplementados experimentaron una discreta recuperación respecto a los estándares fetales.

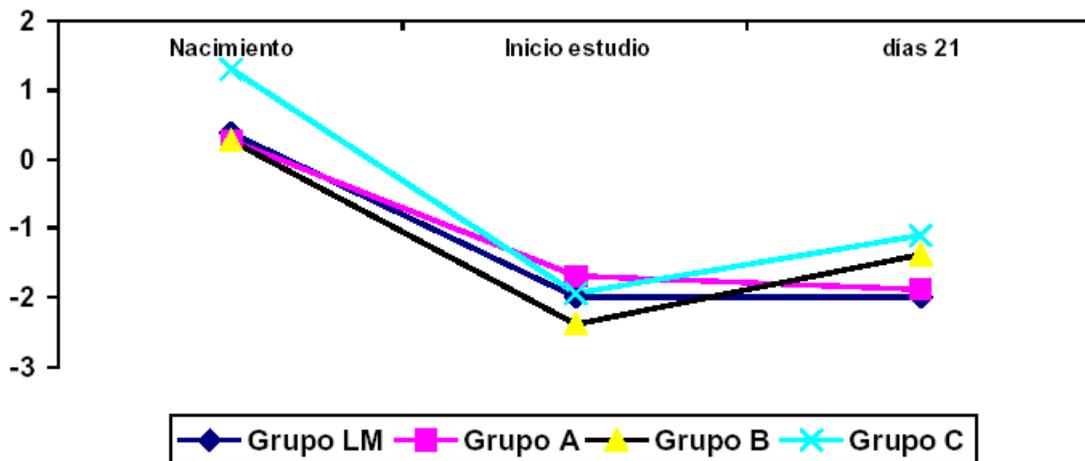


Figura 26. Z-Score PC respecto al crecimiento fetal (Carrascosa et al.)

4.2-Comparación de los resultados de composición corporal:

Como describe Ziegler et al¹²⁰, y queda detallado en la tabla 36, durante el tercer trimestre el feto incrementa la ganancia ponderal a partir de una mayor acreción tanto de masa grasa como de masa libre de grasa.

Tabla 36. Ganancia de peso y acritud de masa libre de grasa y masa grasa fetal

	Ganancia peso (g/d)	Acreción masa grasa (g/d)	Acreción masa libre de grasa (g/d)
24-28	16,8	1,31	15,49
28-32	23,9	2,72	21,18
32-36	30,7	4,26	26,44
36-40	27,1	5,36	21,74

Sin embargo, el mayor incremento se produce en el compartimento de masa grasa, dado que en el tercer trimestre se triplica el ritmo de acreción de masa grasa. Como queda representado en la tabla 37, este hecho conduce a un progresivo aumento del porcentaje de peso corporal constituido por masa grasa.

Tabla 37. Composición corporal fetal en el tercer trimestre y neonatal.

	Ziegler et al ¹²⁰ Feto a las 32 SG	Ziegler et al ¹²⁰ Feto a las 36 SG	Ziegler et al ¹²⁰ Feto a las 40 SG	Fomon et al ¹¹⁹ en neonato a término (0-28 días)
% corporal de MLG	93,7%	91,3%	88,8%	85,7%
% corporal de MG	6,3%	8,7%	11,2%	14,3%

Tal como se ve en la gráfica 33, en nuestro estudio los grupos suplementados presentaron una ganancia de peso y una acreción de grasa y masa libre de grasa similar a la descrita en fetos entre las 32-36 semanas de gestación por Ziegler et al¹²⁰. Por contra, los grupos LM y A experimentaron una menor ganancia ponderal a expensas de una menor acreción tanto de masa grasa como de masa libre de grasa.

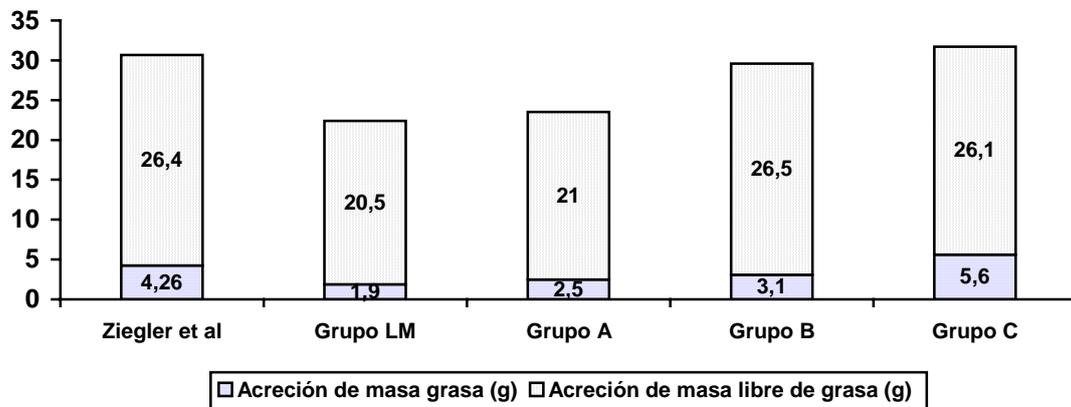


Figura 27. Comparación de los resultados obtenidos con referencias fetales.

Sin embargo, con respecto a los estándares fetales, todos los grupos a estudio presentaron a las 35-36 semanas de edad gestacional corregida un menor porcentaje del peso corporal en forma de masa libre de grasa (figura 34). Este hallazgo queda en parte justificado por el hecho de que al inicio del estudio todos los grupos presentaban porcentajes de peso en forma de masa libre de grasa notablemente inferiores a los estándares fetales.

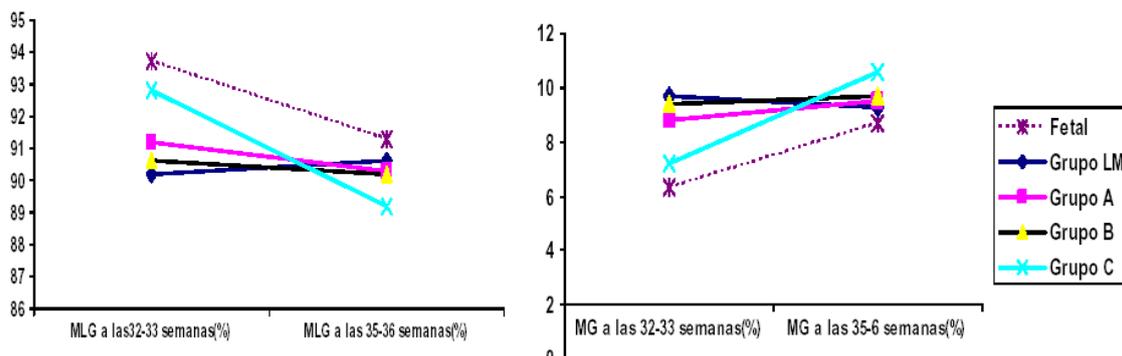


Figura 28. Evolución de la composición corporal. Comparación con referencias fetales.

Este fenómeno ha sido bien valorado mediante estudios de resonancia magnética¹⁵⁵, demostrando que los prematuros presentan al llegar a término mayor acreción de grasa total y abdominal y menos masa magra que los neonatos a término. Este hecho, si bien puede ser una adecuada adaptación del prematuro extremo a su nuevo entorno¹⁵⁶, se ha relacionado en adultos a obesidad y riesgo metabólico y cardiovascular⁶⁷.

CONCLUSIONES

1. La bioimpedanciometría es una técnica de utilidad para monitorizar el estado nutricional de los recién nacidos prematuros extremos en recuperación.
2. Un aumento de los aportes proteico-energéticos en los grupos suplementados promueve, con respecto a los grupos no suplementados, un mejor desarrollo antropométrico: en peso (hasta 9,4 g/d), longitud (hasta 0,5 cm/semana) y perímetro craneal (hasta 0,3 cm/semana).
3. Un mayor aporte proteico-calórico en los grupos suplementados promueve, con respecto a los grupos no suplementados, una mayor acreción de masa grasa (hasta 3,7 g/d) y masa libre de grasa (hasta 5,9 g/d). En este sentido, parece suficiente el uso de una fórmula hipercalórica con aportes energéticos de 150 kcal/kg/d y un ratio proteínas-energía de 2,8:100 kcal.
4. La suplementación utilizada ha permitido mantener una ganancia ponderal y una acreción de masa grasa y masa libre de grasa similar a la presentada por los fetos durante el mismo periodo de la gestación.

5. No se han detectado efectos adversos secundarios al uso de la alimentación suplementada, por lo que la utilización de fórmulas con aportes proteico energéticos de 150 kcal/kg/d y hasta 4,7 g/kg/d parece seguro a corto plazo. Previamente a introducir estas pautas alimentarias en la práctica clínica diaria es preciso demostrar la seguridad a largo plazo del aumento de los aportes proteico-calóricos en estos pacientes, en términos de crecimiento, composición corporal, neurodesarrollo y susceptibilidad a enfermedades metabólicas en la edad adulta.

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ AAP American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Nutrition needs of low-birth-weight-infants. *Pediatrics* 1985;75:946-986
- ² Diane M, Anderson RD. Nutritional assessment and therapeutic interventions for the preterm infant. *Clin Perinatol* 2002;29(2):313-326
- ³ Bauer K, Bovermann G, Roithmaier A, Gota M, Proiss A, Versmold HT. Body composition, nutrition, and fluid balance during the first two weeks of life in preterm neonatos weighing less than 1500 grams. *J Pediatr* 1991;118:615-620
- ⁴ Van Der Wagen A, Okken A, Zweens J, Zulstra WG. Composition of postnatal weight loss and subsequent weightgain in small for dates newborn infants. *Acta Paediatr Scand* 1985;74:57-61
- ⁵ Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, Mor J, Bogan M. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996;87:163-168
- ⁶ Carrascosa A, Yeste D, Copil A, Almar J, Salcedo S y Gussinyé M Patrones antropométricos de los recién nacidos pretérmino y a término (24-42 semanas de edad gestacional) en el Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron (Barcelona) (1997-2002) *An Pediatr (Barc)* 2004;60:406-416
- ⁷ Pauls J, Bauer K, Versmold H. Postnatal body weight curves for infants below 1000 g birth weight receiving early enteral and parenteral nutrition. *Eur J Pediatr* 1998;157:416-421
- ⁸ Dusick AM, Poindexter BB, Ehrenkranz RA, Lemons JA. Growth failure in the preterm infant: can we catch up? *Semin Perinatol* 2003;27:302-310
- ⁹ Heird WC. Determination of nutritional requirements in preterm infants, with special reference to 'catch-up' growth. *Semin Neonatol* 2001;6:365-375

- ¹⁰ Lemons JA, Bauer CR, Oh W et al. Very low birth weight outcome of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001;117:E1
- ¹¹ Clark RH. Extrauterine growth restriction remains a serious problem in prematurely born neonates. *Pediatrics* 2003; 111: 986-990
- ¹² Hack M, Merikatz IR, McGrath SK, Jones PK, Fanaroff AA. Catch up growth in very-low-birthweight infants. *Am J Dis Child* 1984;138:370-375
- ¹³ Rigo J, De Curtis M, Pieltain C. Nutritional assessment in preterm infants with special reference to body composition. *Semin Neonatol* 2001;6:383-391
- ¹⁴ Ziegler EE, Thureen PJ, Carlson SJ. Aggressive nutrition of the very low birthweight infant. *Clin Perinatol* 2002;29:225-244
- ¹⁵ Embleton N E, Pang N, Cooke R J. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants?. *Pediatrics* 2001; 107:270-273
- ¹⁶ Dusick A, Vorh BR, Steichen L, et al. Factors affecting growth outcome at 18 months in extremely low birth-weight infants. *Pediatr Res* 1998;43:213A
- ¹⁷ Elgen I, Johansson KA, Markestad T et al. A non-handicapped cohort of low-birthweight children: Growth and general health status at 11 years of age. *Acta Paediatr* 2005;94:1203-1207
- ¹⁸ Saigal S, Stoskopf B, Streiner D et al. Growth trajectories of extremely low birth weight infants from birth to adulthood: a longitudinal population-based study. *Pediatr Res* 2006;60:751-758

- ¹⁹ Ehrenkranz R, Dusick A, Vohr B, Wright L, Wrage L, Poole WK. Growth in the neonatal intensive care unit influences neuro-developmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics* 2006;117:1253-1256
- ²⁰ Cooke RW, Foulder-Hughes L. Growth impairment in very preterm and cognitive and motor performance at 7 years of age. *Arch Dis Child* 2003;88:482-487
- ²¹ Lucas A, Morley R, Cole TJ. Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ* 1998;317:1481-1487
- ²² Georgieff MK, Mills MM, Lindeke L, Iverson S, Johnson DE, Thompson TR. Changes in nutritional management and outcome of very-low-birth-weight infants. *Am J Dis Child* 1989;143:82-85
- ²³ Latal-Hajnal B, Von Siebenthal K, Kovari H, Bucher HU, Largo RH. Postnatal Growth in VLBW infants: significant association with neurodevelopmental outcome. *J Pediatr* 2003;143:163-170
- ²⁴ Dobbing J. Nutritional growth restriction and the nervous system. In: Davison AN, Thompson RHS, eds. *The Molecular Basis of Neuropathology*. London, UK: Edward Arnold; 1981:221–233
- ²⁵ Lucas A, Morley R, Cole TJ et al. Early diet in preterm babies and developmental status at 18 month. *Lancet* 1990;335:1477-1481
- ²⁶ Brand I, Sticker EJ, 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;142:463-8
- ²⁷ Wilson DC, McClure G, Dodge JA. The influence of nutrition on neonatal respiratory muscle function. *Intensive Care Med* 1992;18:105-108

- ²⁸ Barker DJ, Forsen T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *BMJ* 2001;323:1273-1276.
- ²⁹ Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *BMJ* 2001;322:949-953
- ³⁰ Forsen T, Eriksson JG, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Growth in utero and during childhood among women who develop coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;319:1403-1407
- ³¹ Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *BMJ* 1999;318:427-431.
- ³² Barker DJ, Osmond C, Rodin I, Fall CH, Winter PD. Low weight gain in infancy and suicide in adult life. *BMJ* 1995;311:1203.
- ³³ Fall CH, Osmond C, Barker DJ, Clark PM, Hales CN, Stirling Y, Meade TW. Fetal and infant growth and cardiovascular risk factors in women. *BMJ* 1995;310:428-432.
- ³⁴ Barker DJ, Law CM. Birth weight and blood pressure in adolescence. Studies may be misleading. *BMJ* 1994;18;308:1634.
- ³⁵ Barker DJ, Martyn CN, Osmond C, Hales CN, Fall CH. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life. *BMJ* 1993;307:1524-1527.
- ³⁶ Osmond C, Barker DJ, Winter PD, Fall CH, Simmonds SJ. Early growth and death from cardiovascular disease in women. *BMJ* 1993;307:1519-1524.
- ³⁷ Law CM, de Swiet M, Osmond C, Fayers PM, Barker DJ, Cruddas AM, Fall CH. Initiation of hypertension in utero and its amplification throughout life. *BMJ* 1993;306:24-27.

- ³⁸ Fall CH, Barker DJ, Osmond C, Winter PD, Clark PM, Hales CN. Relation of infant feeding to adult serum cholesterol concentration and death from ischaemic heart disease. *BMJ* 1992;304:801-805
- ³⁹ Hales CN, Barker DJ, Clark PM, Cox LJ, Fall C, Osmond C, Winter PD. Fetal and infant growth and impaired glucose tolerance at age 64. *BMJ* 1991;303:1019-1022
- ⁴⁰ Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. *BMJ* 1990;301:1111
- ⁴¹ Barker DJ, Bull AR, Osmond C, Simmonds SJ. Fetal and placental size and risk of hypertension in adult life. *BMJ* 1990;301:259-262
- ⁴² Barker DJ, Osmond C, Golding J, Kuh D, Wadsworth ME. Growth in utero, blood pressure in childhood and adult life, and mortality from cardiovascular disease. *BMJ* 1989;298:564-567
- ⁴³ Kark JD, Troya G, Friedlander Y, et al. Validity of maternal reporting of breastfeeding history and the association with blood lipids in 17 year olds in Jerusalem. *J Epidemiol Community Health* 1984;38:218-225
- ⁴⁴ Kolacek S, Kapetanovic T, Zimolo A, et al. Early determinants of cardiovascular risk factors in adults. A. Plasma lipids. *Acta Paediatr* 1993;82:699-704
- ⁴⁵ Taittonen L, Nuutinen M, Turtinen J, et al. Prenatal and postnatal factors in predicting later blood pressure among children: cardiovascular risk in young Finns. *Pediatr Res* 1996;40: 627-632
- ⁴⁶ Wilson AC, Forsyth JS, Greene SA, et al. Relation of infant diet to childhood health: seven year follow up of cohort of children in Dundee infant feeding study. *BMJ* 1998;316:21-25
- ⁴⁷ Ravelli AC, van der Meulen JH, Osmond C, et al. Infant feeding and adult glucose tolerance, lipid profile, blood pressure, and obesity. *Arch Dis Child* 2000;82:248-252.

- ⁴⁸ Lucas A, Morley R. Does early nutrition in infants born before term programme later blood pressure? *BMJ* 1994;309:304-308.
- ⁴⁹ Sirighal A, Cele TJ, Lucas A. Early nutrition in preterm infants and later blood pressure: two cohorts after randomised trials. *Lancet* 2001;357:413-419
- ⁵⁰ Leeson CP, Kattenhom M, Deanfield JE, et al. Duration of breastfeeding and arterial distensibility in early adult life: population based study. *BMJ* 2001;322:643-647
- ⁵¹ Gillman MW, Rifas-Shiman SL, Camargo CAJ, et al. Risk of overweight among adolescents who were breastfed as infants. *JAMA* 2001;285:2461-2467
- ⁵² Hediger ML, Overpeck MD, Kuczmarski RJ, et al. Association between infant breastfeeding and overweight in young children. *JAMA* 2001;285:2453-2460
- ⁵³ Dietz WH. Breastfeeding may help prevent childhood overweight. *JAMA* 2001;285:2506-2507
- ⁵⁴ Morley R. Fetal origins of adult disease. *Semin Fetal Neonate Med* 2006;11:73-78
- ⁵⁵ Barker DJP. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life. *Lancet* 1993;341:938-941
- ⁵⁶ Hay WW Jr, Lucas A, Heird WC, Ziegler E, Levin E, Grave GD, Catz CS, Yaffe SJ. Workshop summary: nutrition of the extremely low birth weight infant. *Pediatrics* 1999;104:1360-1368
- ⁵⁷ Micheli JL, Schutz Y. Protein. En Tsang R, Lucas A, Uauy R, Zlotkin S. Nutritional needs of the pre-term infant: Scientific basis and practical guidelines, Ed Williams and Wilkins, 1993:29-46
- ⁵⁸ Ziegler E E. Protein in premature feeding. *Nutrition* 1994;10:69-71

- ⁵⁹ American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition: Nutritional needs of preterm infants. Pediatrics en Kleinman RE. Pediatric nutrition handbook American Academy of Pediatrics Ed. Elk Grove Village 2004: 23-54
- ⁶⁰ Canadian Pediatric Society, Nutrition Committee: Nutrition needs and feeding of premature infants. Can Med Assoc J 1995;152:1765-1785
- ⁶¹ European Society for Gastroenterology and Nutrition, Committee on Nutrition of the preterm infant: Nutrition and feeding of preterm infants. Acta Paediatr Scand 1987;336:1-14
- ⁶² Carlson SJ, Ziegler EE. Nutrient intake and growth of very low birth weight infants. J Perinatol 1998;18:252-258
- ⁶³ Carver JD, Wu PYK, Hall RT: Growth of preterm infants fed nutrient-enriched or term formula after hospital discharge. Pediatrics 2001;107:683-689.
- ⁶⁴ Lucas A, Bishop NJ, King FJ, et al. Randomised trial of nutrition for preterm infants after discharge. Arch Dis Child 1992;67:324-327
- ⁶⁵ Romera G, Figueras J, Rodriguez-Miguel J M, Ortega J, Jiménez R. Energy Intake, Metabolic Balance and Growth in Preterm Infants Fed Formulas With Different Nonprotein Energy Supplements. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2004;38:407-413.
- ⁶⁶ Reichman B, Chessex P, Putet G, et al. Diet, fat accretion, and growth in premature infants. N Engl J Med 1981;305:1495-1500
- ⁶⁷ Dietz WH. Obesity in infants, children, and adolescents in the United States. Nutr Res 1981;1:117-137
- ⁶⁸ Solomons NW. Evaluación del estado nutricional, indicaciones funcionales de la nutrición en pediatría. Pediatr Clin North Am 1985;2:335-352
- ⁶⁹ Corkins MR, Lewis P, Cruse W, Gupta S, Fitzgerald J. Accuracy of infant admission lengths. Pediatrics 2002;109:1108-1111

- ⁷⁰ Lindley AA, Benson JE, Grimes C, Cole TM, Herman AA. The relationship in neonatos between clinically measured head circumference and brain volume estimated from head CT-scans. *Early hum Dev.* 1999;56:17-29
- ⁷¹ Cheong JLY, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, Bear MJ, Inder TE, Doyle LW. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2008;121;E1534-E1540
- ⁷² Rees DG, Henry CJK, Diskett P, Shears P. Parámetros del estado nutricional. Revisión de niños pequeños en el nordeste de Brasil. *Lancet (ed esp)* 1987;10:355
- ⁷³ Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104:280-289
- ⁷⁴ Sasanow SR, Georgieff MK, Pereira GR. Mid-arm circumference and mid-arm/heel circumference ratios: standard curves for anthropometric assessment of neonatal nutritional status. *J Pediatr* 1986;109:311-315
- ⁷⁵ Sheng HPP, Muthappa PB, Wong WW, Schanler RJ. Pitfalls of body fat assessment in premature infants by anthropometry. *Biol Neonate* 1993;64:279-286
- ⁷⁶ Vaucher YE, Harrison GG, Udall JN, et al. Skinfold thickness in North American infants 24-41 weeks gestation. *Human Biology* 1984;56:713-731
- ⁷⁷ Lapillonne A, Salle BL. Methods for measuring body composition in newborns- A comparative analysis. *Methods for measuring body composition in newborns--a comparative analysis. J Pediatr Endocrinol Metab.* 1999;12:125-137
- ⁷⁸ Martínez Acosta C, Brines J, Abella A, García Vila A. Valoración antropométrica del estado de nutrición. *Act Nutr* 1995; 20: 47-58

- ⁷⁹ Hamill PVV, Drizd TA, Johnson CL, Reed RB, Roche AF, Moore WM. Physical growth: National Center for Health Statistics percentiles(NCHS). *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 607-629
- ⁸⁰ Ogden CL, Kuczmarski RJ, Flegal KM, Mei Z, Guo S, Wei R et al. Centers for Disease Control and Prevention 2000 Growth Charts for the United States: Improvement to the 1977 National Center for Health Statistics Version. *Pediatrics* 2002; 109: 45-60
- ⁸¹ Haschke, Van't Hof MA. Euro-Growth. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;31:S1-S85
- ⁸² Reading RF, Ellis R, Fleetwood A. Plasma albumin and total protein in preterm babies from birth to eight weeks. *Early Hum Dev* 1990; 22:81-87
- ⁸³ Kahlan S, Iben S. Protein metabolism of the extremely low birth weight infant. *Clin Perinatol* 2000;27:23-56
- ⁸⁴ Polberger SK, Fex GA, Alexsson IE, Raiha NC. Eleven protein as indicator of protein status in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1990;86:916-921
- ⁸⁵ Fomon S. Protein. In *Nutrition of Normal Infants*, eds Fomon S. St. Louis, MO: Mosby; 1993
- ⁸⁶ Reiter P, Thureen P. Nutrition Support in Neonatology. In *The Science and Practice of Nutrition Support: A Case-Based Core Curriculum*, eds Gottschlich M. Dubuque, IA: Kendall/Hunt; 2001:323-346.
- ⁸⁷ Georgieff MK, Amarnath Um, Murphy EL, Ophoven JJ. Serum transferrin levels in the longitudinal assessment of protein-energy status in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;8:234-239
- ⁸⁸ Giorgieff MK, Sasanow SR, Pereira GR. Serum transthyretin levels and protein intake as predictor of weight gain velocity in premature infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987;6:775-779

- ⁸⁹Giorgieff MK, Chokalingam UM, Sasanow SR et al. The effects of antenatal betametasona on cord blood concentration of retinol-binding protein, transthyretin, transferrin, retinol and vitamin E. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988;7:713-717
- ⁹⁰Giorgieff MK, Mammel MC, Mills MM et al. Effect of postnatal steroids administration on serum vitamin A concentration in newborn infants with respiratory compromise. *J Pediatr* 1989;114:301-304
- ⁹¹Rajaram S, Carlson SE, Koo WW, Rangachiari 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;37:581-585
- ⁹²Smith WJ, Underwood LE, Keyes L, Clemmons DR. Use of insulin-like growth factor I and IGF-binding protein measurements to monitor feeding of premature infants. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:3982-3988
- ⁹³Thureen PJ, Melara D, Fennesey PV, Hay WW. Effect of low versus high intravenous aminoacid intakes on very low birth weight in the early neonatal period. *Pediatr Res* 2003;53:24-32
- ⁹⁴Kayshyap S, Heird W. Protein requirements of low birth weight, very low birth weight and small for gestational age. En: Raiha N. *Protein metabolism during infancy*. Ed. Raven Press,1993:133-135
- ⁹⁵Ridout RE, Georgieff MK. Nutricional assessment of the neonato. En Thureen PJ, Hay WW. *Neonatal nutrition and metabolism*, 2ª Ed. Cambridge University Press, 2006:586-601
- ⁹⁶Polberger SK, Alexon IE, Raiha NC. Aminoacid concentration in plasma and urine in very low birth weight infants fed protein-unenriched or human milk protein-enriched human milk. *Pediatrics* 1990;86:909-915

- ⁹⁷ Gil A, Faus MJ, Robles R et al. Urinary 3-metilhistidina derivative as indicator of nutrients intake in very low-birth-weight infants. *Horm Metab Res* 1984;16:667-670
- ⁹⁸ Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol Rev.* 2000;80:649-680
- ⁹⁹ Lukaski HC. Methods for the assessment of human body composition: traditional and new. *Am J Clin Nutr* 1987;46:537-556
- ¹⁰⁰ Wilson DC, Day JM, Hamilton A, McClure G, Davies PS. Noninvasive methods of body composition analysis in preterm infants:--comparison with dilution of 2H218O. *Basic Life Sci.* 1993;60:133-138
- ¹⁰¹ Ellis KJ. Evaluation of body composition in neonates and infants. *Semin fetal Neonat Med* 2007;12:87-91.
- ¹⁰² León Sanz M, Valero MA, Moreno JM. Métodos de análisis de la composición corporal. *Alim Nutri Salud* 1996; 3: 33-43
- ¹⁰³ Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five level model: A new approach to organizing body composition research. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:19-28
- ¹⁰⁴ Wolfe RR. Radioactive and stable isotope tracers in biomedicine. Principles and practice of kinetic-analysis. New York. Wiley-Liss 1992; 29-38
- ¹⁰⁵ Sarría A, Bueno M. Exploración del estado nutricional en el niño. En: Pombo Arias M. *Tratado de Endocrinología Pediátrica* (2.a ed.). Madrid. Díaz de Santos, 1997: 1135-1156
- ¹⁰⁶ Buchholz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. *Nutr Clin Pract.* 2004;19:433-446
- ¹⁰⁷ Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr.* 1996;64:388S-396S.

¹⁰⁸ Schaefer F, Georgi M, Zieger A, Scharer K. Usefulness of bioelectric impedance and skinfold measurements in predicting fat-free mass derived from total body potassium in children. *Pediatr Res* 1994;35(5):617-624

¹⁰⁹ Lukaski HC, Johnson PE, Bolonchuk WW, Lykken GI. Assessment of fat-free mass using bioelectrical impedance measurements of the human body. *Am J Clin Nutr* 1985;41:810-817

¹¹⁰ Foster KR, Lukaski HC. Whole-body impedance--what does it measure? *Am J Clin Nutr* 1996;64:388S-396S

¹¹¹ Richard NB, Chumlea WC, Alex FR: Bioelectrical impedance phase angle and body composition. *Am J Clin Nutr*. 1988; 48:16-23

¹¹² Sarría Chueca A, Ruiz Lázaro PJ. Densitometría y bioimpedanciometría eléctrica en el estudio de la composición corporal en niños. *Act Nutr* 1995; 20: 11-16.

¹¹³ Chumlea WC, Baumgartner RN. Bioelectrical impedance methods for the estimation of body composition. *Can J Sport Sci* 1990; 15: 171-179

¹¹⁴ Tang W, Ridout D, Medi N: Assesment of total body water using bioelectrical impedance analysis in neonatos receiving intensive care. *Arch Dis Child* 1997;77:F123-F126

¹¹⁵ Mayfield SR, Uauy R, Waidelich D. Body composition of low-birth-weight infants determined by using bioelectrical resistance and reactance. *Am J Clin Nutr* 1991;54:296-303

¹¹⁶ Kushner RF, Scoeller DA, Fjeld CR, Danford L. Is the impedance index (ht^2/R) significant in predicting total body water? *Am J Clin Nutr* 1992;56:835-839

¹¹⁷ Wilson DC, Baird T, Scrimgeour CM, Halliday HL, Reid M, McClure G, Rennie MJ. Total body water measured by bioelectrical impedance in the extremely low birth

weight infant. En Ellis KJ, Eastman JD. Human body composition. Ed Plenum Press 1993: 185-188.

¹¹⁸ Raghavan CV, Super DM, Chatburn RL, Savin SM, Fanaroff AA, Kalhan SC. Estimation of total body water in very-low-birth-weight infants by using anthropometry with and without bioelectrical impedance and H₂[(18)O]. Am J Clin Nutr 1998;68:668-674

¹¹⁹ Fomon SJ, Haschke F, Ziegler EE, Nelson SE. Body composition of reference children from birth to age 10 years. Am J Clin Nutr. 1982;35:S1169-S1175

¹²⁰ Ziegler EE, O'Donnell AM, Nelson SE, Fomon SJ. Body composition of the reference fetus. Growth 1976;40:329-41

¹²¹ Nagano M, Suita S, Yamanouchi T. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. J Pediatr Surg 2000;35:1035-1039

¹²² Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF. Estimation of body composition from bioelectric impedance of body segments. Am J Clin Nutr 1989;50: 2216-2220

¹²³ Harrison GG. The measurement of total body electrical conductivity. Hum Biol 1987; 59:311-317

¹²⁴ Harrison GG, Nan Itallie TB. Estimation of body composition. A new approach based on electromagnetic principles. Am J Clin Nutr 1982;1:176-179

¹²⁵ Cochran WJ, Wong WW, Fiorutto ML, Sheng HP, Klein PD, Klish WL. Total body water estimated by measuring total body electrical conductivity. Nutr Clin 1988;48: 946-950

¹²⁶ Cooke RJ, Rawlings DJ, McCormick K, Griffin IJ, Faulkner K, Wells JC, Smith JS, Robinson SJ. Body composition of preterm infants during infancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1999;80:F188-F191

- ¹²⁷ Lohman TG. Dual Energy x-Ray Absorptiometry. En: Roche, Heymsfield, Lohman, eds. Human Body Composition. Champaign. Human Kinetics 1996: 67-80
- ¹²⁸ Rigo J, Nyamugabo K, Picaud JC, Paul G, Pieltain C, De Curtis M. Referente values of body composition obtained by dual energy X-ray absorciometry in preterm and term neonatos. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:184-190
- ¹²⁹ Fuller NJ, Laskey A, Elia M. Assessment of mayor body regions by dual energy X-ray absorpciometry (DEXA), with special reference to limb muscle mass. *Clin Phys* 1992; 12: 1-15
- ¹³⁰ Nadal JM, De la Torre G, García-Marcos L, Espin M. Infrarrojo próximo: ¿una nueva ayuda en la valoración del estado nutricional? *Act Nutr* 1993; 20: 35-42
- ¹³¹ Gundlach BL, Visscher GJW. The plethysmometric measurement of total body volume. *Human Biol* 1986; 58: 783-799
- ¹³² Fjeld CR, Freundt-Thurne J, Schoeller DA. Total body water measured by 18-O dilution and bioelectrical impedance in well and malnourished children. *Pediatr Res* 1990;27:98-102
- ¹³³ Atkinson SA, Radde IC, Chance GW, Bryan MH, Anderson GH. Macro-mineral content of milk obtained during early lactation from mother of premature infants. *Early Hum Dev* 1980;4:5-14.
- ¹³⁴ Rassin DK, Gaull GE, Raiha NC et al. Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants. Effects on tyrosine and phenylalanine in plasma and urine. *J Pediatr* 1977;90:356-360
- ¹³⁵ Pererira-da-Silva L, Dias MP, Virilla D, Moreira AC, Serelha M. Osmolality of preterm formulas supplemented with nonprotein energy supplements. *Eur J Clin Nutr* 2008;62:274-278

- ¹³⁶ Corkins MR, Lewis P, Cruse W, Gupta S, Fitzgerald J. Accuracy of infant admission lengths. *Pediatrics* 2002;109:1108-1111
- ¹³⁷ Premji SS, Fenton TR, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane database of syst rev* 2006;25:CD003959
- ¹³⁸ Embleton ND, Cooke RJ. Protein requirements in preterm infants: effect of different levels of protein intake on growth and body composition. *Pediatr Res* 2005;58:855-860
- ¹³⁹ Cooke RJ, Embleton ND, Rigo J, Carrie A, Haschke F, Ziegler E. High protein preterm infant formula: Effect on nutrition balance, metabolic status and growth. *Pediatr Res* 2006;59:265-270
- ¹⁴⁰ Ridout E, Melara D, Rottinghaus RN, Thureen PJ. Blood Urea Nitrogen concentration as a marker of amino-acid intolerance in neonates with birthweight less than 1250 g. *J Perinatol* 2005;25:130-133
- ¹⁴¹ Ridout RE, Georgieff MK. Nutricional assessment of the neonato. En Thureen PJ, Hay WW. *Neonatal nutrition and metabolism*, 2ª Ed. Cambridge University Press: 2006 586-601
- ¹⁴² Kashyap S, Forsyth M, Zucker C, Ramakrishnan R, Dell Rb, Heird WC. Effect of varying protein and energy intakes on growth and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr* 1986;108:955-963
- ¹⁴³ Kashyap S, Schulze K, Forsyth M, Zucker C, Ramakrishnan R, Heird WC. Growth, nutrition retention and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr* 1988;113:713-721
- ¹⁴⁴ Fairey Ak, Butte NF, Mehta N, Thotathuchery M, Schanler RJ, Herid WC. Nutrient accretion in preterm infants fed with different protein:energy ratios. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:37-45

- ¹⁴⁵ Kashyap S, Schultze FF, Forsyth M, Zucker C, Dell Rb, Ramakrishnan R, Herid WC. Growth, nutrient retention, and metabolic response in low birth weight infants fed varying intakes of protein and energy. *J Pediatr* 1987;113:713-721
- ¹⁴⁶ Carmel TC, Gibson RA, Miller J, McPhee AJ, Willson K, Smithers LG, Makrides M. Carbohydrate intake is the main determinant of growth in infants born < 33 semanas de gestación when protein intake is adequate. *Nutrition* 2008;24:451-457
- ¹⁴⁷ Kashyap S, Towers HM, Sahni R, Ohira-Kist K, Abildskov K, Schulze KF. Effects of quality of energy on substrate oxidation in enterally fed, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr* 2001;74:374-380
- ¹⁴⁸ Kashyap S, Ohira-Kist K, Abildskov K, Towers HM, Sahni R, Ramakrishnan R, Schulze KF. Effects of quality of energy intake on growth and metabolic response of enterally fed low-birth-weight infants. *Pediatr Res* 2001;50:390-397
- ¹⁴⁹ Rigo et al. Rigo J, De Curtis M, Nyamugabo K, Senterre J. Whole body calcium content in term and preterm neonatos. *Eur J Pediatr* 1998;157:259-264
- ¹⁵⁰ Hillman LS, Salmons SS, Erickson MM, Hansen JW, Hillman RE, Chesney R. Calciuria and aminoaciduria in very low birth weight infants fed a high-mineral premature formula with varying levels of protein. *J Pediatr* 1994;125:288-294
- ¹⁵¹ Rauch F, Schoenau E. Skeletal development in premature infants: a review of bone physiology beyond nutritional aspects. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F82-F85
- ¹⁵² Tan MJ, Abernethy L, Cooke RW. Improving head growth in preterm infants – a randomised controlled trial. II: MRI and developmental outcomes in the first year. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;Feb. Epub ahead of print.
- ¹⁵³ Cheong JLY, Hunt RW, Anderson PJ, Howard K, Thompson DK, Wang HX, Bear MJ, Inder TE, Doyle LW. Head growth in preterm infants: correlation with magnetic

resonance imaging and neurodevelopmental outcome. *Pediatrics* 2008;121:E1534-E1540

¹⁵⁴ Pieltain C, De Curtis M, Gérard P, Rigo J. Weight gain composition in preterm infants with Dual Energy X-ray absorciometry. *Pediatr Res* 2001;49:120-124

¹⁵⁵ Uthaya S, Thomas EL, Hamilton G, Dore CJ, Bell J, Modi N. Altered adiposity after extremely preterm birth. *Pediatr Res* 2005;57:211-215

¹⁵⁶ Saber PJJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it?. *Am J Clin Nutr* 2007;85:608S-613S