



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE MAESTRIA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Instituto Nacional de Pediatría
Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FÓRMULA PARA PREMATURO ADICIONADA CON
TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA O MALTODEXTRINAS EN COMPARACION CON LA
FÓRMULA SIN ADICIÓN DE SUSTRATOS ENERGÉTICOS PARA LA NUTRICIÓN DE
NEONATOS DE MUY BAJO PESO AL NACER. (ECA FASE III)

TESIS

PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN CIENCIAS MÉDICAS

PRESENTA

DR. ALEJANDRO GABRIEL GONZÁLEZ GARAY

TUTORES :

DR. HECTOR BOURGES RODRÍGUEZ
DRA. FLORENCIA VARGAS VORACKOVA



México D.F.

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*** INDICE:**

CONTENIDOS	PAGINAS
RESUMEN	4
ABSTRACT	5
ANTECEDENTES	6
JUSTIFICACION	17
PROBLEMA	18
HIPÓTESIS	18
OBJETIVOS	19
DISEÑO	19
POBLACION DE ESTUDIO	19
CRITERIOS DE SELECCIÓN	19
CRITERIOS DE INCLUSION	19
CRITERIOS DE EXCLUSION	20
CRITERIOS DE ELIMINACION	20
VARIABLES DEL ESTUDIO	21
PARAMETROS DE SEGURIDAD	25
FLUJOGRAMA	28
RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS	29
CONFLICTO DE INTERESES	29
CALCULO DE TAMAÑO DE MUESTRA	29
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	30
ASPECTOS ÉTICOS	31

*** INDICE:**

CONTENIDOS	PAGINAS
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	33
RESULTADOS	33
DISCUSION	37
CONCLUSIONES	38
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	39
CRONOGRAMA	41
ANEXOS	42
BIBLIOGRAFÍA	48
PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	50

EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FÓRMULA PARA PREMATURO ADICIONADA CON TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA O MALTODEXTRINAS EN COMPARACION CON LA FÓRMULA SIN ADICIÓN DE SUSTRATOS ENERGÉTICOS PARA LA NUTRICIÓN DE NEONATOS DE MUY BAJO PESO AL NACER. (ECA FASE III)

Alejandro Gabriel González-Garay, M.D., M.Sc.¹, Héctor Bourges Rodríguez, M.D., Ph.D.², Florencia Vargas-Vorácková, M.D., Ph.D.³.

¹Departamento de Neonatología Instituto Nacional de Pediatría, ^{2,3}Instituto Nacional de Nutrición, SSA.

RESUMEN : Para alimentar a los recién nacidos prematuros en las Terapias Intensivas Neonatales se utilizan fórmulas artificiales, sin embargo no cubren las demandas energéticas necesarias para lograr un crecimiento adecuado, por lo que se les administra Triglicéridos de Cadena Media (TCM) o Maltodextrinas (MTX) para incrementar su aporte calórico; sin embargo estos se administran a conveniencia. La finalidad de este ensayo clínico fue comparar la adición de estos sustratos energéticos a la fórmula para prematuros y determinar su eficacia para favorecer la nutrición y el crecimiento de estos pacientes.

MATERIAL Y METODOS: Se incluyeron 31 recién nacidos con peso al nacer < 1500 g hospitalizados en el INP alimentados exclusivamente por vía enteral en el periodo de 2008 a 2010; se excluyeron aquellos con cardiopatías, insuficiencia renal, enfermedades genéticas y estado postquirúrgico < a 72 horas. Se asignaron de forma aleatoria a 3 grupos de alimentación: **“Grupo A”** Fórmula para prematuros; **“Grupo B”** Fórmula adicionada con MTX y **“Grupo C”** Fórmula adicionada con TCM. De esta manera se alimentaron a los RN durante 21 días y se analizó antropometría cada 2 días (peso, talla, perímetro cefálico, perímetro brazo izquierdo) y parámetros bioquímicos cada 5 días (albumina, pre albumina, proteínas totales, triglicéridos, balance nitrogenado, creatinina, calcio, fósforo y magnesio)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO : Se calculó medianas e intervalo intercuartilar; para cada paciente se obtuvo la pendiente generada de sus mediciones durante su seguimiento y posteriormente se analizó la mediana de las pendientes en cada grupo a través de la prueba Kruskal Wallis para identificar diferencias.

RESULTADOS: Se asignaron 10 pacientes al Grupo A, 11 al Grupo B y 10 al Grupo C. La mediana de edad al nacer fue 31 semanas (IQR 1), con peso al nacer de 1050 g (IQR 200), la duración del tratamiento fue de 15 días (IRQ 11) para alcanzar 1800 g; en cuanto a los parámetros bioquímicos se observó una mediana para albúmina sérica de 2.8 g/dl (IRQ0.3), proteínas totales 4.6 g/dl (IRQ 1.3), glucosa 77 mg/dl (IRQ 14) y calcio de 9.7mEq/l (IRQ 0.2) sin presentar diferencias significativas entre los grupos. Al final del estudio se observó: mayor velocidad de incremento de peso/día, del perímetro braquial y balance nitrogenado positivo en los pacientes que se alimentaron con la fórmula adicionada con TCM en comparación de los otros 2 grupos ($p=0.04$), en los demás parámetros antropométricos y bioquímicos no se observó diferencia. No se reportaron complicaciones.

CONCLUSIÓN: Los RN alimentados con FPP adicionada con TCM favoreció el incremento del peso/día y balance nitrogenado en menor tiempo con lo cual mejoró el estado nutricional de nuestros pacientes.

Palabras Clave: Medium-chain triglycerides, maltodextrins, preterm feeding formula, very-low birth weight infant.

ABSTRACT: To feed preterm newborns in the Neonatal Intensive Care the physicians use artificial formulas, but do not cover the energy demands required to faster weight gain and balance nitrogen in very low birth weight newborns, so they add to the artificial formula medium chain triglycerides or maltodextrins to increase caloric intake, but they use their convenience and we don't know which one is better. The purpose of this trial was to compare the addition of these energy substrates to the formula for preterm newborns and analyze the efficacy to promote nutrition and growth on the newborns.

METHODS: We included 31 newborns with birth weight <1500 g, admitted at INP fed only by enteral way and their parents accept to participate in this trial (2008 – 2010). We exclude newborns with heart disease, kidney failure, genetic disorders and postoperative state < 72 hours. We randomized to three feeding groups : 10 patients for "Group A" Formula for premature infants (FPP), 11 newborns to "Group B" formula with maltodextrins (MTX) and 10 newborns to "Group C" with medium chain triglycerides (MCT). The newborns were fed for 20 days and analyzed every 2 days anthropometry parameters (weight, height, head circumference, left arm circumference) and biochemical parameters in 5 days (albumin, pre-albumin, total protein, creatinine, triglycerides, nitrogen balance, calcium, magnesium and phosphorus).

STATISTICAL ANALYSIS: We calculated medians and interquartile interval; to adjust the time of treatment for each patient, we calculated the slope generated of the measurements of each patient by linear regression, then compared median of the slopes between groups using Kruskal Wallis to identify differences.

RESULTS: The median of age at birth was 31 weeks (IQR 1); at the beginning we observed a median of age 16 days old (IRQ 17), weight 1305 g (IRQ 115), without differences between groups. At the end of this trial, we observed: faster weight/day, arm circumference and nitrogen balance gain on patients of Group C than other 2 groups ($p=0.04$), in the other anthropometric and biochemical parameters we didn't observe any difference. No complications were reported.

CONCLUSIONS: The results of this study have shown that newborns fed with MTC gain weight and nitrogen balance faster than formula with MTX promoting their nutrition.

KEY WORDS: Medium-chain triglycerides, maltodextrins, preterm feeding formula, very-low birth weight infant

* ANTECEDENTES:

El desarrollo de alternativas para la alimentación de los recién nacidos se inició desde la antigüedad para afrontar la necesidad de buscar sustitutos cuando la madre no podía alimentar a su hijo. La utilización de madres nodrizas se encuentra documentada desde el siglo IV A.C. y el uso de leche de animales era una práctica común.

Sin embargo los primeros intentos relativamente científicos para la implementación de fórmulas sustitutas para la alimentación infantil ocurrieron en Europa en el siglo XVIII. Underwood en 1748 publicó un tratado en el que sugería la utilización de leche de vaca o de burra diluida con agua de cebada cuando la lactancia materna era insuficiente. Smith en 1772 refería que en caso de ser necesaria la utilización de una leche sustituta se debía usar la leche de vaca sin hervir, pudiendo adicionar azúcar; mientras que en 1856 Borden obtuvo una patente para condensar la leche por calor sin aditivos y observó que la adición de azúcar prevenía el crecimiento bacteriano y mejoraba la conservación de las características naturales; sin embargo ésta leche era inadecuada para la alimentación, probablemente debido a la alta densidad energética.⁽¹⁾

Desde el siglo pasado se empezaron a obtener patentes de diversos preparados para la alimentación artificial y a principios de este siglo se introdujo al mercado una "leche sintética adaptada", el cual es el precursor de las actuales fórmulas lácteas. ⁽¹⁾

En 1929 se desarrolló la primera fórmula hipoalérgica elaborada con harina de soya; en 1933 el primer cereal precocido y para 1937 se logra desarrollar una leche con bajo contenido de lactosa, logrando con esto facilitar a los pediatras la alimentación de sus pacientes ante casos de imposibilidad al seno materno. ⁽¹⁾

Sin embargo, a pesar de las diferentes técnicas de alimentación que existen actualmente, la alimentación en recién nacidos durante los primeros meses de vida internados en las Terapias Intensivas Neonatales ha llegado a ser un problema para los neonatólogos, debido a que las madres no pueden alimentar a sus hijos; el nacimiento de neonatos de peso bajo es cada vez más frecuente y el contenido proteico bajo de las fórmulas infantiles comparado con la leche humana, ha dado como resultado detención del crecimiento en estos pacientes, particularmente entre las 6 y 10 semanas de vida extrauterina; por lo cual diversos investigadores en todo el mundo han realizado estudios para demostrar cual es la mejor fórmula de alimentación con la cual se alimenten a estos recién nacidos y así mejorar su crecimiento. ^(2,3)

Los recién nacidos sanos, durante los primeros cuatro a cinco días de vida postnatal no tienen aumento de peso; esto no es sólo consecuencia de la limitación en la disponibilidad de sustratos y energía, sino que también es un reflejo del medio hormonal, caracterizado por presentar concentraciones altas de catecolaminas, cortisol y glucagón que se utilizan en gran parte para la movilización de reservas energéticas y de la pérdida fisiológica de líquido extracelular.

Si se proporciona una adecuada cantidad de energía en la dieta (100 – 120 kcal/kg/día), se presenta recuperación del peso entre el séptimo y el décimo día después del nacimiento; suficiente para causar un incremento diario de peso entre 10 a 12 g/kg/día.

Aunque el crecimiento ideal es de aproximadamente 20 g/kg/día, pero esto sucede en condiciones ideales, cuando no presentan padecimientos que interrumpan su crecimiento.

A continuación se muestra un cuadro con los incrementos de peso diarios esperados para un recién nacido sano de término:

Incremento diario de peso en gramos en recién nacidos a término sanos ⁽⁴⁾

Edad	Ganancia media de peso diario (g)
0 – 3 meses	26 – 31 g
3 – 6 meses	17 – 18 g
6 – 9 meses	12 -- 13 g
9 – 12 meses	9 g
1 – 3 años	7 – 9 g
4 – 6 años	6 g

Para lograr estos incrementos de peso, se requiere cubrir los siguientes requerimientos energéticos:

Metabolismo basal	48 – 55	kcal/kg/día
Crecimiento	25 – 40	kcal/kg/día
Actividad física	10 – 15	kcal/kg/día
Acción dinámica específica	5 – 10	kcal/kg/día ⁽³⁾

Se ha observado que las fórmulas artificiales constituyen un alimento suficiente para los recién nacidos y son empleadas de modo parcial o completo como sustituto de la leche humana para aportar nutrimentos y contribuir a nutrición normal. ⁽⁵⁾ Actualmente se conocen varios tipos de fórmulas artificiales:

Fórmulas de Inicio: Tienen como objetivo favorecer el crecimiento y desarrollo adecuado, mejorar la digestión y tolerancia gastrointestinal, así como mantener la isotonicidad, evitar el incremento de la carga renal de solutos y las alteraciones del metabolismo de aminoácidos, por lo que son llamadas “modificadas”, algunos nombres comerciales de este grupo son: NAN 1, Nutricia, Enfamil, Alfaré, Similac, Follow up, y están constituidas ^(6,7):

Nutrimento	Contenido
Energía	64 – 72 Kcal/100 ml
Proteínas	1.5 – 2.8 g/100 ml
Lípidos	3.4 – 6 g/100 ml (soya)
Ácidos Grasos poli insaturados	0.46 g/100 ml
Carbohidratos	7.6 – 12 g/100 ml (lactosa, maltodextrinas)
Minerales	0.25 g/100 ml
Sodio	7 mEq/l
Potasio	17 mEq/l
Cloro	12.3 mEq/l
Calcio	420 mg/l
Fósforo	210 mg/l
Hierro	8.1 mg/l

Fórmulas Artificiales para prematuros y recién nacidos con bajo peso al nacer: están adaptadas para aportar 24 kcal/onza fluida (30 ml), en el que predominan las proteínas del suero; contienen mezcla de hidratos de carbono a base de polímeros de glucosa, lactosa y sacarosa, combinaciones de triglicéridos de cadena media e insaturados; el contenido mineral y vitamínico es particular, favoreciendo un crecimiento adecuado y estabilidad metabólica. Algunos nombres comerciales son : Prenan, Enfamil, Similac Special Care. ⁽⁸⁾

Su composición:

Nutriente	Contenido
Proteínas	2 – 2.4 g/100 ml (leche descremada)
Lípidos	4.1 – 4.4 g/100 ml (aceite de coco, cártamo)
Ácidos grasos Poli insaturados	0.6 g/100 ml
Triglicéridos de cadena media	12 – 50 % (TCM)
Carbohidratos	8.6 – 8.9 g/100 ml (lactosa, jarabe de maíz)
Lactosa	40 – 50 %
Polímeros de glucosa	50 – 60 % (maltodextrinas)
Minerales	0.5 g/100 ml
Sodio	14.6 mEq/l
Potasio	24.6 mEq/l
Cloro	14.4 mEq/l
Calcio	999 mg/l
Fósforo	544 mg/l
Hierro	12 mg/l

De acuerdo con su composición, las fórmulas comerciales se dividen en:

- **Poliméricas:** con proteínas hidrolizadas, polímeros de glucosa y aceites vegetales.
- **Fórmulas semielementales:** contienen proteínas hipoalergénicas, péptidos pequeños, polímeros de glucosa, aceites vegetales y/o ácidos grasos de cadena media.
- **Fórmulas elementales:** constituidas por aminoácidos libres y polímeros de glucosa, escaso residuo, y alto contenido de triglicéridos de cadena media.
- **Fórmulas modulares :** en ellas se escogen los nutrientes de manera separada y se adicionan minerales y vitaminas, se utilizan proteínas en forma de caseinato de calcio, pollo o carne de res, glucosa en polvo, polímeros de glucosa y sacarosa, aceites vegetales de maíz, cártamo o girasol; o bien ácidos grasos de cadena media.
- **Fórmulas enterales especiales:** en ellas se modifican los tipos y cantidades de nutrientes para uso específico de algunos padecimientos (suplementados con glutamina, con aminoácidos libres, reducido en carbohidratos, alto contenido en lípidos, etc.)

Es frecuente el uso de fórmulas poliméricas, las cuales permiten incrementar la ingesta calórica en pacientes con catabolismo acelerado; se utilizan como suplementos nutricios y proporcionan calorías extras en 24 horas para favorecer el crecimiento de los pacientes. ⁽⁹⁾

En los últimos 15 años, se ha reportado un rápido incremento en la supervivencia de los recién nacidos; debido al avance tecnológico en ventilación mecánica, cirugía reconstructiva, métodos adecuados para control térmico y mejoramiento en las técnicas nutricionales aplicadas principalmente a neonatos prematuros y con muy bajo peso al nacer. La Organización Mundial de la Salud define como neonato de muy bajo peso al recién nacido con menos de 1500 g y se asocia a episodios de hipoxia perinatal y pobre aporte calórico a través del flujo materno – placentario, lo cual ocasiona una pobre reserva energética en el neonato incapaz de tolerar las agresiones del medio ambiente. ⁽¹⁰⁾

Este grupo de recién nacidos con muy bajo peso ha llegado a representar un problema de salud pública, ya que reportan el índice de mortalidad más elevado del periodo neonatal y la mayor proporción de alteraciones del neurodesarrollo; se calcula que nacen en el mundo más de 3.4 millones de niños con muy bajo peso al año, principalmente en países en desarrollo. De este grupo de neonatos solo el 40 al 70% corresponden al grupo pretérmino (<37 Semanas de Gestación). ⁽¹¹⁾

Ante esto, la Academia Americana de Pediatría, establece que el objetivo de la alimentación en estos pacientes es proveer nutrimentos para aproximar la velocidad de crecimiento y la composición de la ganancia de peso a la de un feto normal de la misma edad postconcepcional y mantener concentraciones normales en sangre y tejidos de estos nutrimentos, así como minimizar el riesgo de complicaciones asociadas con la alimentación (Enterocolitis Necrosante, Bronco aspiración, Reflujo Gastroesofágico; facilitar el desarrollo y maduración del Sistema Nervioso Central). ^(23 - 25)

Para lograr esto se ha observado que la leche humana se puede utilizar para alimentar a los recién nacidos con muy bajo peso, sin embargo, después de las primeras semanas de alimentación, esta leche no contiene suficiente concentración de proteínas, Calcio ni Fósforo suficientes para cubrir las demandas de estos recién nacidos; ya que estos pacientes requieren entre 160 y 200 mg/kg/d de Calcio, y la leche humana solo proporciona 53 mg/kg/d; mientras que de Fósforo necesitan es de 80 a 100 mg/kg/d, y la leche humana sólo proporciona 25 mg/kg/d. ⁽¹²⁾; por lo que para compensar estas deficiencias se ha creado por la industria farmacéutica los llamados fortificadores, los cuales aumentan la densidad calórica (hasta 24 cal/onza), incrementan el aporte de Calcio, Fósforo, vitaminas y proteínas (a una razón suero – caseína 60:40). ⁽¹²⁾

Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones no es posible alimentar al recién nacido con muy bajo peso con leche humana, por lo que se utilizan fórmulas artificiales para prematuros para cubrir sus necesidades energéticas ⁽²⁵⁾; sin embargo estas no contienen las calorías suficientes para cubrir las demandas energéticas que necesitan estos pacientes, por lo cual existen 2 formas de incrementar la densidad calórica de la fórmula: adicionando Triglicéridos de Cadena Media (TCM) o maltodextrinas. ⁽¹³⁾

Los Triglicéridos de Cadena Media (TCM) son un suplemento alimenticio, compuesto por ácidos grasos de cadena media (6 a 10 átomos) los cuales pueden ser saturados o insaturados; poseen una absorción rápida y directa que permite la producción inmediata de energía y además dos veces el componente calórico respecto a hidratos de carbono y proteína (9 vs 4); ahorran glucógeno y

proteína, en especial los aminoácidos ramificados y debido a que es totalmente oxidado no se depositan en grasa, aportan 7.7 kcal/ml. ⁽¹⁴⁾

Las Maltodextrinas son carbohidratos derivados del maíz, obtenidos mediante la conversión enzimática y/o ácida del almidón del mismo origen; algunas de sus características son: bajo dulzor, solubles en agua, insolubles en alcohol, azúcares reductores variables, baja densidad aparente y adecuado índice de dispersión. Aportan 4 kcal/ml y están constituidos por ^(15 - 17):

10 ml de maltodextrinas contienen -	4 g de glucosa
	1 g de sacarosa
	2 g de maltosa
	5.5 g de polímeros de glucosa

Sin embargo, actualmente no se cuenta con un método estandarizado en la administración de que sustrato energético favorece el crecimiento en los recién nacidos de muy bajo peso, de lo cual se derivan una serie de investigaciones a lo largo de casi 10 años, donde se ha tratado de demostrar que suplemento a la fórmula para prematuros mejora el crecimiento de estos pacientes.

- Analizando la línea de [adición de TCM](#) a la fórmula para prematuros encontramos lo siguiente :

El primero en realizar dichos estudios fue **Kai** ⁽¹⁸⁾, quien comparó el suplemento a la fórmula de inicio con TCM y/o proteínas de la leche humana, en recién nacidos con muy bajo peso al nacer internados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Dicho estudio se realizó en 44 pacientes con peso al nacer inferior a 1520 gm, quien de manera aleatoria les administraban un esquema de alimentación enteral:

- * Esquema 1) Fórmula de inicio sin suplementos
- * Esquema 2) Fórmula de inicio con Triglicéridos de Cadena Media (TCM) (1gm/dl)
- * Esquema 3) Fórmula de inicio con proteínas de la leche humana (0.9 g/dl)
- * Esquema 4) Formula de inicio con TCG y proteínas de la leche humana.

Estos pacientes tenían una media de edad gestacional de 30.2 +/- 0.3 semanas de gestación (SDG), con un peso entre 620 a 1520 g.

El volumen administrado alcanzado fue de 200 ml/kg/d desde la primera semana de vida

Se les alimentó con los diferentes esquemas y se tomaron concentraciones séricas de aminoácidos a las 2, 8 y 10 semanas de vida, observando que aquellos pacientes alimentados con el esquema 1 y 2 tuvieron poca o ninguna influencia en la concentración de aminoácidos; mientras que el esquema 3 presentó incremento significativo en las concentraciones séricas de todos los aminoácidos (Tirosina y Lisina con $p < 0.001$, Acido Glutámico, Glutamina, Isoleucina, Leucina, Arginina y Ornitina con $p < 0.01$) desde la 2ª semana; sin embargo el esquema 4 favoreció aun más el incremento sérico de aminoácidos, a lo cual los autores lo adjudicaron en que la administración de TCM proveía calorías suficientes para que fueran utilizadas en el proceso de asimilación proteica de la fórmula. ⁽¹⁹⁾

Sin embargo, se conoce que el contenido proteico de las fórmulas comerciales es el recomendado, debido a la carga renal de solutos, y no conviene modificarlo para favorecer el crecimiento, así que

en los años posteriores al estudio realizado por Kai se realizaron una serie de modificaciones con la finalidad de analizar si el incremento en el aporte de triglicéridos o de glucosa pudiera ser suficiente para aumentar el aporte calórico de la fórmula y favorecer el crecimiento de los recién nacidos.

Posteriormente diversos autores analizaron si los cambios en la concentración de TCM podía mejorar el incremento de peso en los recién nacidos de muy bajo peso, sin embargo **Klenoff** ⁽²⁰⁾ recopiló toda esta información y realizó un metaanálisis para poder llegar a una conclusión.

En el meta análisis se incluyeron 8 Ensayos Clínicos, cuyos pacientes tenían las siguientes características: edad gestacional < 37 SDG, clínicamente sanos, sin antecedentes de cirugía, ni malformaciones congénitas, ni alimentados con leche materna previo al estudio, y comparó 2 grupos de pacientes:

- 1) alimentados con proporciones altas de TCM (40%) a la fórmula
- 2) alimentados con proporciones bajas de TCM (20%)

Participaron 2 revisores en el estudio, quienes encontraron 13 posibles estudios elegibles, pero solo 8 reunieron los criterios; 3 de estos fueron Ensayos Cruzados, y el resto fueron Ensayos de grupos Paralelos.

A continuación se enunciarán las características de cada estudio:

Estudio	Participantes	Intervenciones	Encubrimiento de la Asignación
Hamosh 1989 (Cruzado)	Peso = 1010 +/- 71 g EG = 28 +/- 0.5 SDG	Grupo 1) n=12 Grupo 2) n=12 Vol = 130 ml/kg/d	B
Hamosh 1991 (Cruzado)	Peso = 1157 +/- 110 g EG = 19 +/- 0.8 SDG	1) (50% TCM) n = 9 2) (14% TCM) n = 9 Vol=110 Kcal/kg/d	B
Huston 1983 (Paralelo)	Peso = 1476 g EG = 32 SDG	1) (80% TCM) n = 4 2) (40% TCM) n = 7 3) (<10% TCM) n = 10 Vol=120 Kcal/kg/d	B
Okamoto 1982 (Paralelo)	Peso = 1476 g EG = 31.6 SDG	1) (80% TCM) n = 4 2) (40% TCM) n = 7 3) (<10% TCM) n = 10 Vol=120 Kcal/kg/d 12-43 d	B
Sulkers 1992 (Paralelo)	Peso = 1129 +/- 218 g EG = 31 +/- 2 SDG	1) (38% TCM) n = 15 2) (6% TCM) n = 12 Vol = 150 ml/kg/d 16-19 d	B
Sulkers 1993 (Paralelo)	Peso = 1200 +/- 24 g EG = 31 +/- 1 SDG	1) (38% TCM) n = 9 2) (6% TCM) n = 9 Vol = 150 ml/kg/d 22 d	B
White 1986 (Cruzado)	Peso = 1380 +/- 34 g EG = 31 +/- 2 SDG	1) (46% TCM) n =15 2) (4% TCM) n = 15 Vol = 150 ml/kg/d 5 d	A

Wu 1993 (Paralelo)	Peso = 1230 +/- 50 g EG = 31 +/- 1 SDG	1) (43% TCM) n = 15 2) (30% TCM) n = 14 3) (17% TCM) n = 15 4) (5% TCM) n = 16 Vol = 100 Kcal/kg/d 18-22d	B
---------------------------	---	---	----------

Con un total de 182 RN, los investigadores analizaron lo siguiente:

Resultado	Número de estudios	Número de Participantes	Método estadístico	Tamaño del efecto
Aumento de peso g/kg/d (TCM alto vs bajo)	5	109	DPP (IC de 95%)	-0.35 (-1.44 a 0.74)
Aumento de peso g/d (TCM alto vs bajo)	2	42	DPP (IC de 95%)	2.09 (-1.46 a 5.64)
Aumento de peso g/kg/d (TCM 31 - 40% vs bajo)	3	62	DPP (IC de 95%)	0.442 (-1.00 a 1.88)
Aumento de peso g/kg/d (TCM 41 - 50% vs bajo)	2	50	DPP (IC de 95%)	0.863 (-2.45 a 0.72)
Aumento de peso g/kg/d (TCM 71 - 80% vs bajo)	1	14	DPP (IC de 95%)	-0.40 (-3.06 a 2.26)
Aumento de talla cm/semana (TCM altos vs. bajos)	5	109	DPP (IC de 95%)	0.136 (0.04 a 0.31)
Aumento de Φ cefálico cm/semana (TCM altos vs. bajos)	5	109	DPP (IC de 95%)	-0.03 (-0.14 a 0.08)
Aumento de grosor Pliegue cutáneo mm/semana (TCM altos vs. bajos)	1	14	DPP (IC de 95%)	-0.150 (-0.40, 0.10)

En conclusión Klenoff no encontró diferencia significativa entre la administración a diferentes concentraciones de TCM en la fórmula de inicio con respecto al incremento en el peso a corto plazo, sin embargo tampoco observó incremento en el riesgo de intolerancia gastrointestinal o Enterocolitis Necrosante; por lo cual concluyó que hacen falta mas estudios para llegar a establecer un manejo específico, llevar el estudio a mayor número de días de vigilancia para observar el crecimiento a largo plazo y evaluar el desarrollo neurológico de estos niños, si las condiciones lo permiten. ^(20- 23) (Anexo 3)

Sin embargo a pesar de no tener resultados concluyentes, se siguió utilizando TCM como aporte sustitutivo en la fórmula para prematuros en muchas Terapias Neonatales, así que los investigadores se preguntaron, si la administración de lípidos no alteraba las condiciones de la

fórmula, por lo cual **Driscoll** ⁽²⁴⁾, realizó un estudio para analizar la estabilidad de la fórmula de inicio con TCM en vez del uso de Triglicéridos de cadena larga.

En su investigación se propusieron 3 fórmulas de inicio con el mismo volumen, en las mismas condiciones de temperatura y luminosidad. A la primera fórmula le agregaron 50% de TCM y 50% de Triglicéridos de Cadena Larga (TCL); la segunda fórmula le administraron 20% de TCM y a la tercera fórmula 20% de TCL; dejaron reposar las mezclas en un cuarto oscuro con revisión cada 30 minutos.

Después de 2 horas, se analizaron el tamaño de las micelas, el porcentaje de peso graso y glóbulos >5 micras.

Driscoll observó que la fórmula que presentó mejor estabilidad con menor cantidad de micelas, menor porcentaje de peso graso y menor cantidad de glóbulos >5 micras fue la fórmula que contenía TCM al 20%, mientras que la fórmula con TCM y TCL al 50% la mezcla se separó, siendo no recomendable para la alimentación de los recién nacidos. ⁽²⁴⁾.

Estudios posteriores revelaron que la utilización de TCM causó alteraciones electrolíticas: hipocalcemia e hipofosfatemia, por lo cual **Tantibhedhayangkul** y cols. ⁽²⁵⁾ en 34 recién nacidos con peso al nacer inferior a 2000 g; los alimentó con fórmula de inicio con y sin adición de TCM; observando después de 2 semanas que los pacientes alimentados con TCM únicamente mejoraron la absorción de nitrógeno hasta en un 80% sin repercusión electrolítica. ⁽²⁵⁾

Tres años después realizó un nuevo estudio para determinar si los TCM alteraban la absorción del calcio y del magnesio en los RN alimentados con esta fórmula, por lo cual reclutó a su estudio a 34 pacientes con peso inferior a 2000 gm; igual que en su estudio anterior, solo que aquí los dividió en 3 grupos:

El primero con fórmula sin adición de TCM; el segundo grupo con TCM al 40%, y el tercer grupo con la adición de TCM al 80%, después de 3 semanas, observó que el grupo control presentaba significativamente mejor absorción de calcio, sin embargo el magnesio era mejor absorbido en los grupos alimentados con el sustrato energético. ⁽²⁶⁾

Por lo cual **Sulkers** ⁽²⁷⁾ 17 años después decidió repetir el mismo estudio, mejorando el poder metodológico, con la finalidad de observar si la adición de TCM a la fórmula con que eran alimentados los recién nacidos producía alteraciones electrolíticas y mejoraba el balance nitrogenado, para lo cual analizó a 28 recién nacidos de muy bajo peso al nacer y los dividió en 2 grupos; al primer grupo los alimentó por 4 semanas con fórmula de inicio sin adición de TCM, mientras que al segundo grupo los alimentó con fórmula de inicio y adicionó TCM al 38%.

Los resultados obtenidos al final demostraron que aquellos pacientes del segundo grupo (TCM) tuvieron una alta absorción de calcio en comparación con el grupo control. (73% vs. 60%. $p < 0.005$), pero con igual absorción de fósforo en ambos grupos (92%).

El grupo sin TCM presentó concentraciones de hormona paratiroidea mayores con respecto al grupo con la adición del sustrato (4.7 pmol/L, versus 2.1 pmol/L, $p < 0.01$); y elevada excreción urinaria de potasio ($p < 0.001$) con baja absorción de Magnesio. El resto de los electrolitos séricos presentaron concentraciones sin diferencias significativas en ambos grupos. ⁽²⁷⁾

Evento	Grupo 1 Fórmula sin TCM	Grupo 2 Fórmula con 38% TCM	Resultado
Absorción de Calcio	60%	73%	p < 0.005
Absorción de Fósforo	92%	92%	p ns
H. Paratiroidea	2.1 pmol/l	4.7 pmol/l	p = 0.01

Ante esto, **Sulkers** ⁽²⁸⁾ también analizó la asociación entre la administración de TCM y el balance nitrogenado; por lo que al igual que en su estudio anterior, analizó 28 recién nacidos de muy bajo peso y los dividió en 2 grupos: grupo 1 alimentados con fórmula de inicio sin adición de sustrato energético y grupo 2 con administración de TCM al 38%. Después de 4 semanas se analizó la absorción de nitrógeno y la absorción de grasa, encontrando que no existieron diferencias en ambos grupos con respecto a la absorción o excreción de nitrógeno; la absorción de grasa fue mayor en el grupo 2 (88% vs 79% p < 0.05).

El grupo 1 se observó por calorimetría que no estimuló la oxidación de los lípidos a diferencia del grupo 2; el incremento de peso fue mayor en el grupo 2 a expensas de ganancia de grasa (p < 0.005); mientras que a nivel de ganancia nitrógeno fue similar en los 2 grupos estudiados. ⁽²⁸⁾

Evento	Grupo 1 Fórmula sin TCM	Grupo 2 Fórmula con 38% TCM	Resultado
Absorción Nitrógeno	71%	74%	p ns
Absorción de Grasa	79%	88%	p = 0.05
Ganancia peso por aumento de grasa	21%	24%	p = 0.005

Por último **Tholstrup** y cols. Se preguntaron si la administración de TCM presentaba efectos colaterales en relación a los lípidos séricos, lipoproteínas, glucosa sérica, concentración de insulina y las actividades de transferencia lípidos – proteínas.

Por lo cual realizaron un estudio cruzado donde reclutaron 17 hombres jóvenes sanos y los dividieron en 2 grupos: al primer grupo les agregaron a su dieta habitual 70 g de TCM (34%); mientras que al segundo grupo les administraron en su dieta TCL (89.4%); y los observaron durante 21 días. El periodo de lavado fue de 2 semanas; y tomaron muestras sanguíneas antes y después de cada maniobra; observando lo siguiente:

Durante el periodo en que fueron alimentados con TCM presentaron concentraciones mayores de lipoproteínas de alta densidad en un 12% (p = 0.002); esto permite una mejor depuración en el sistema retículo endotelial y disminuye el riesgo de enfermedad microvascular. También se observó que no existieron cambios en las actividades de transferencia lípidos – proteína, en los niveles séricos de colesterol ni en las concentraciones de insulina ni glucosa. ⁽²⁹⁾

Con todo esta información, se ha observado que el utilizar TCM permite su fácil absorción, no causa alteraciones electrolíticas, mejora la absorción de nitrógeno, no altera la excreción de calcio y magnesio, no modifica las concentraciones séricas de 1-25 Dihidroxi-vitamina D, su adición no altera la estabilidad de la fórmula cuando se administra a concentraciones menores del 50%, ni

incrementa el riesgo de Enterocolitis Necrosante, pero si incrementa el aporte calórico de la fórmula; con lo cual podemos decir que es seguro utilizar este sustrato energético en la alimentación de los Recién Nacidos con muy bajo peso al nacer.

- Con respecto a la **adición de maltodextrinas** a la fórmula para prematuros, existe muy poca evidencia al respecto, sin embargo se encontró lo siguiente :

Rowan y cols. ⁽³⁰⁾ observaron en sus estudios que la adición de maltodextrinas mejoraba la actividad de los probióticos, los cuales disminuían la actividad de la *E. coli*, *Clostridium*, *Bacillus cereus* y *Enterobacterias* que colonizaban el yeyuno, disminuyendo así la frecuencia de infecciones gastrointestinales, la intolerancia a las fórmulas comerciales y favorecían la nutrición de los pacientes en estudio.

Su estudio consistió en establecer la correlación entre el crecimiento de las colonias fecales del *Bacillus cereus*, y la administración de maltodextrinas a la fórmula de inicio; con lo cual pudiera desencadenar diarrea enterotoxigénica.

Por lo cual Rowan incluyó a 100 pacientes pretérmino, con peso < 2000 g. y los asignó aleatoriamente en 3 grupos: Grupo A, fueron alimentados con fórmula para prematuros con maltodextrinas al 1%, el Grupo B, los alimentó con fórmula para prematuros con 1% de glucosa; mientras que al Grupo C, los alimentó exclusivamente con la fórmula de inicio sin adición de sustratos.

Después de 24 horas, tomó muestras de materia fecal y las incubaron a 25°C por 14 hrs, y analizaron la cuenta de bacterias, detectando que la mayor cuenta de colonias bacterianas (10^3) estaba presente en aquellos recién nacidos alimentados en el grupo A y B, sin embargo no hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto al grupo C; y cabe recordar que para causar diarrea enterotoxigénica por *Bacillus cereus*, se necesita una carga bacteriana entre 10^5 y 10^7 ; por lo cual concluyen los autores que la adición de este sustrato a la fórmula es seguro, ya que no incrementa el riesgo de diarrea entero-toxigénica en estos pacientes. ⁽³⁰⁾

Ante esto, **Boehm** y cols. ⁽³¹⁾, decidió investigar la relación entre la carga fecal de bifidobacterias secundarias a la administración de maltodextrinas a la fórmula de inicio en recién nacidos, ya que un adecuado equilibrio en la flora intestinal puede proteger contra infecciones. Las bifidobacterias son bacterias saprofitas que habitan en la luz intestinal, favorecen la absorción de hierro, y compiten con el crecimiento del resto de la flora bacteriana como son: *E. coli*, *Clostridium* y *Enterobacterias*.

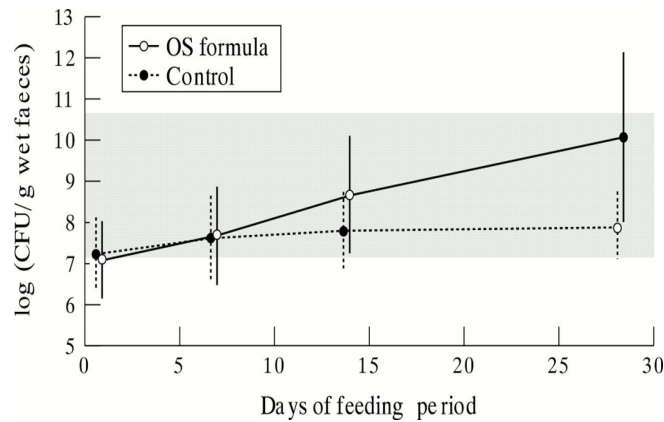
En su investigación estableció 2 grupos, uno constituido por 12 recién nacidos pretérmino alimentados con fórmula para prematuros durante 28 días, y un segundo grupo de 15 pacientes quienes fueron alimentados con fórmula para prematuros adicionada con 90% de galacto-oligosacaridos y 10% de fructooligosacaridos (maltodextrinas), a una concentración de 10g/l.

Al término de 28 días, se observó que al grupo 2 presentó un incremento en la cuenta fecal de bifidobacterias, en comparación con el grupo 1 ($p = 0.0008$), y no existió diferencias entre los 2 grupos en cuanto a síntomas gastrointestinales como reflujo, vómitos, distensión abdominal, irritabilidad, ganancia o pérdida de peso; determinando así que la cuenta de bifidobacterias en los niños alimentados en el grupo 2 presentaban concentraciones similares con respecto aquellos pacientes que se alimentan de leche humana. ⁽³¹⁾

Características Clínicas de la Población estudiada.

Característica	Fórmula control (sin OS)	Fórmula (con OS)	Leche Humana (referencia)
Número (M/F)	15 (8/7)	15 (7/8)	12 (7/5)
Edad Gestacional (semanas)	31.2 (0.6)	31.5 (0.5)	31.4 (0.9)
Peso al nacer (g)	1585 (241)	1600 (228)	1601 (321)
Talla al nacer (cm)	41.4 (2.0)	41.4 (1.9)	41.6 (2.9)
Circunferencia cefálica (cm)	29.6 (1.8)	29.9 (1.2)	29.9 (1.9)
Edad de ingreso al estudio (días)	8.5 (1.8)	8.3 (3.0)	7.9 (3.2)
Volumen de alimentación (ml/kg/d)	175.6 (19.5)	171.5 (19.8)	186.7 (20.3)
Peso ganado durante el estudio (g/d)	29.8 (4.1)	29.8 (4.0)	29.7 (3.3)
Talla ganada durante el estudio (cm/sem)	0.98 (0.05)	0.99 (0.05)	1.01 (0.04)

Cuenta de Bifidobacterias en Materia Fecal ⁽³¹⁾



Con lo anterior, **Cavalli** y cols. ⁽³²⁾ decidió crear una fórmula a la cual adicionara maltodextrinas y TCM, denominándola "Aptamil 1" con la cual alimentó a sus recién nacidos hasta los 4 meses de edad; durante ese tiempo realizó mediciones antropométricas (peso, talla y perímetro cefálico) y las comparó con curvas de crecimiento del Boston Children's Medical Center.

Estudió 43 niños, los cuales se distribuyeron en los siguientes grupos:

- Grupo 1. (n = 15) alimentado exclusivamente con fórmula de inicio convencional
- Grupo 2. (n = 21) alimentados con fórmula de inicio y seno materno.
- Grupo 3. (n = 7) alimentados con la fórmula Aptamil.

Se observó que entre los 3 y los 4 meses de edad, el grupo 1 presentaba una disminución en el crecimiento en comparación con los grupos 2 y 3, con una diferencia estadísticamente significativa

($p = 0.01$), refiriendo los autores que esta nueva fórmula puede ser administrada en aquellos pacientes que no puedan recibir seno materno, sin embargo esta fórmula nunca llegó a comercializarse. ⁽³²⁾

Hasta el momento, a pesar de la revisión en la literatura, no se han encontrado efectos adversos con la administración de maltodextrinas a la fórmula de inicio; inicialmente se sospechó en incremento del riesgo de carga bacteriana, lo cual se documentó que no fue significativa con respecto a la fórmula convencional, y también se analizó que no incrementaba el riesgo de distensión abdominal, vómitos, o irritabilidad entre la fórmula que le adicionaron este sustrato vs. Fórmula para prematuros de acuerdo al estudio realizado por Boehm, por lo cual consideramos seguro su utilización en estos pacientes.

Actualmente en la práctica clínica, se observa continuamente que diferentes Unidades de Terapia Neonatal, adicionan en casos seleccionados maltodextrinas o TCM a las fórmulas para prematuros; sin embargo, no cuentan con un criterio establecido para su uso, ni se cuenta con la evidencia que demuestre cual suplemento modular es más efectivo para promover el crecimiento del neonato de muy bajo peso; por lo cual, la finalidad del estudio es comparar ambos tipos de sustratos energéticos y establecer un criterio para su adición a la fórmula para prematuro para así favorecer el crecimiento de los recién nacidos con muy bajo peso, motivo por el cual, se realizó una búsqueda de la literatura con la finalidad de encontrar este tipo de estudios, tanto en Medline, MDConsult, Imbiomed, Cochrane, PubMed; con las palabras clave en términos MeSH "*MCT oil, maltodextrin, very low weight birth, growth*", entre otros; sin embargo no se logró encontrar ningún artículo en donde relacionara ambos suplementos y analizará las ventajas y desventajas uno frente a otro en su uso en las fórmulas para prematuros internados en las Unidades de Cuidados Intensivos e Intermedios Neonatales.

*** JUSTIFICACIÓN:**

Los pediatras han buscado diferentes alternativas en la alimentación de los recién nacidos sanos, logrando obtener preparados sintéticos capaces de alimentar adecuadamente a estos pacientes, sin embargo existe un grupo de pacientes de muy bajo peso al nacer hospitalizados en las Terapias Intensivas a quienes estas fórmulas de alimentación no son suficientes para cubrir sus demandas calóricas ni promover su crecimiento, lo cual ocasiona incremento en su estancia hospitalaria, incremento en el costo de su atención y favorece la presencia de infecciones nosocomiales; ante esto los investigadores han realizado estudios para determinar que suplemento energético (Triglicéridos de Cadena Media o maltodextrinas) adicionado a la fórmula para prematuros es más eficaz para fomentar el crecimiento, sin incrementar complicaciones gastrointestinales ni bioquímicas.

De acuerdo con los datos obtenidos en el metaanálisis de Klenoff en comparación a la práctica clínica, se observa que el promedio de días de estancia hospitalaria para obtener un peso de 1800 g en los recién nacidos alimentados con fórmula adicionada con TCM [40%] fue de 16 días comparado con aquellos alimentados solo con FPP sin adición de sustratos el cual fue de 25 días.

Esto es clínicamente relevante debido a: cuando los pacientes alcanzan un peso de 1800 g pueden ser dados de alta de la UCIN, ya que han adquirido el control de su temperatura corporal, y la maduración neurológica suficiente para coordinar la succión – deglución.

Actualmente no existe ninguna estrategia establecida de adición tanto de TCM como de maltodextrinas, ya que los trabajos publicados solo han analizado cada sustrato energético por separado, sin comparación concurrente y observaciones a corto plazo.

Esta falta de criterio ha causado que las Terapias Intensivas Neonatales establezcan esquemas de adición de sustratos energéticos a la fórmula a su conveniencia, por el cual es necesario realizar un estudio en el que se comparen ambos esquemas de adición de sustratos energéticos (TCM o maltodextrinas) para determinar la evidencia para establecer un programa adecuado de suplementos energéticos a la fórmula con la que se alimentan estos recién nacidos, con lo cual reduciría el tiempo de estancia hospitalaria y costos de atención en nuestros pacientes.

*** PROBLEMA:**

1. ¿La fórmula para prematuros adicionada con Triglicéridos de Cadena Media [38%] es un esquema de alimentación **eficaz** en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer para alcanzar un peso de 1800 g en menor número de días en comparación con los pacientes alimentados con la fórmula adicionada con maltodextrinas y la fórmula sin adición de sustratos?
2. ¿La fórmula para prematuros adicionada con Triglicéridos de Cadena Media [38%] es un esquema de alimentación **eficaz** para el incremento de la concentración en el suero de pre albúmina en los recién nacidos de muy bajo peso, en comparación con la fórmula adicionada con maltodextrinas y la fórmula sin adición de sustratos después de 21 días de observación?
3. ¿La fórmula para prematuros adicionada con Triglicéridos de Cadena Media [38%] es un esquema de alimentación **seguro** en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer para alcanzar un peso de 1800 g en menor número de días en comparación con los pacientes alimentados con la fórmula adicionada con maltodextrinas y la fórmula sin adición de sustratos?

*** HIPOTESIS:**

1. La fórmula para prematuros adicionada con TCM [38%] que se administrará a los recién nacidos de muy bajo peso será la más eficaz para alcanzar un peso de 1800 g en 16 días en comparación con los pacientes alimentados con la fórmula prematuros adicionada con maltodextrinas y la fórmula sin adición de los sustratos.
2. La fórmula para prematuros adicionada con TCM [38%] que se administrará a los recién nacidos de muy bajo peso será la más eficaz para obtener un incremento en las concentraciones de pre albúmina sérica en comparación con la fórmula para prematuros adicionada con maltodextrinas y la fórmula sin adición de los sustratos energéticos después de 21 días de observación.

3. La fórmula para prematuros adicionada con TCM [38%] que se administrará a los recién nacidos de muy bajo peso será igual de segura que la fórmula adicionada con maltodextrinas y que la fórmula para prematuros sin adición de sustratos energéticos para alcanzar un peso de 1800 g en 16 días basado en parámetros clínicos y bioquímicos.

*** OBJETIVOS:**

1. Establecer la eficacia con base al número de días para alcanzar un peso de 1800 g y evaluar los cambios en los parámetros antropométricos (talla, circunferencia del brazo) entre la administración de 3 esquemas de alimentación con fórmula para prematuros: TCM [38%], maltodextrinas y fórmula sin adición de sustratos.
2. Establecer la eficacia con base a los parámetros bioquímicos (pre albúmina, albúmina, balance nitrogenado, proteínas totales, creatinina) para alcanzar un peso de 1800 g entre la administración de 3 esquemas de alimentación con fórmula para prematuros: TCM [38%], maltodextrinas y fórmula sin adición de sustratos.
3. Evaluar la seguridad con base a parámetros clínicos y bioquímicos para alcanzar 1800 g de peso entre la administración de 3 esquemas de alimentación con fórmula para prematuros: TCM [38%], maltodextrinas y la fórmula sin adición de sustratos.

*** CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN:**

Experimental: Ensayo clínico controlado aleatorizado doble ciego, concurrente, fase III.

*** MATERIAL Y METODOS:**

- **POBLACIÓN OBJETIVO:**

Neonatos con muy bajo peso al nacer, internados en la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios de un hospital de 3er nivel de la Ciudad de México.

- **POBLACIÓN ELEGIBLE:**

Neonatos internados en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría entre el periodo comprendido del 01 marzo del 2009 al 30 diciembre 2010.

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

- Pacientes de cualquier sexo con edad menor a los 28 días de vida extrauterina.
- Pacientes hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios Neonatales del INP.
- Presentar muy bajo peso al nacer (< 1500 g)

- Pacientes que previo al estudio no hayan recibido fórmulas adicionadas con sustratos energéticos.
- Firma de consentimiento informado por los padres o tutores.
- Pacientes a los que se pueda alimentar por vía enteral exclusiva.
- Pacientes hemodinámicamente estables. (diferencias arteriovenosas = 3 - 5)

- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Pacientes que padezcan error innato del metabolismo en cualquiera de sus variantes.
- Presentar una enfermedad que por si misma influya negativamente sobre el crecimiento del recién nacido como son: cardiopatías congénitas, insuficiencia renal, enfermedades genéticas
- Estado postquirúrgico menor a 72 hrs.

- **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

- Pacientes que fallezcan antes de cumplir 21 días con esquema de alimentación establecido.
- Traslado a otra unidad hospitalaria antes de completar los 21 días de la maniobra
- Pacientes que reciban dieta con varios esquemas de sustratos energéticos.
- Pacientes egresados por alta voluntaria antes de completar los 21 días de seguimiento
- Complicaciones metabólicas secundarias atribuibles a la utilización de cualquiera de los tres esquemas de alimentación, que pueda significar un riesgo o efecto adverso serio para el paciente.

Parámetros de Seguridad:

Parámetros Clínicos:

Distensión abdominal	< 3 cm en 3 hrs de diferencia
Gasto fecal	< a 5 g/kg/h
Consistencia de las evacuaciones	sólidas o semisólidas
Vómitos	< 4 eventos al día
Fiebre	<37.3°C rectal
Sangre en evacuaciones	labstix: ausente de sangre

Parámetros Bioquímicos:

Calcio	9.2 mg/dl (±1.1)
Fósforo	7.6 mg/dl (±1.1)
Magnesio	2.4 – 9.6 mcg/100 ml
Triglicéridos	30 – 99 mg/100 ml
Glucosa	60 – 120 mg/100 ml
Creatinina	0.9 – 0.4 mg/dl
Proteínas	6.6 – 7.2 mg/100 ml
Albúmina	2.5 – 5.5 g/100 ml
BUN	3 – 31 mg-dl

- Pacientes que presenten inestabilidad hemodinámica que requiera como tratamiento ayuno, indicado por una diferencia arteriovenosa menor a 3 o mayor a 5.
- Pacientes cuyas medidas de seguridad se vean alteradas durante la realización del estudio.
- Pacientes en los que se tenga que discontinuar la vía enteral por más de 72 hrs, antes de cumplir los 21 días de administración de cualquiera de los 3 esquemas de alimentación.

Estos pacientes serán analizados por intención a tratar.

* VARIABLES DE ESTUDIO

Dependientes:

- **De Eficacia** : incremento ponderal de peso (g), balance nitrogenado y concentración sérica de pre albúmina (mg/dl) al final de los 21 días de administración de los 3 esquemas de alimentación con la fórmula para prematuros con o sin adición.
- **De Seguridad** :

Parámetros Clínicos:

Distensión abdominal	(< 3 cm en 3 hrs de diferencia)
Gasto fecal	(< a 5 gmkgh)
Consistencia de las evacuaciones	(sólidas o semisólidas)
Vómitos	(< 4 eventos al día)
Fiebre	(<37.3°C rectal)
Sangre en evacuaciones	(labstix ausente de sangre)

Parámetros Bioquímicos:

Concentración sérica de Calcio	(9.2 mg/dl) (\pm 1.1)
Fósforo	(7.6 mg/dl) (\pm 1.1)
Magnesio	(2.4 – 9.6 mcg/100 ml)
Triglicéridos	(30 – 99 mg/100 ml)
Glucosa	(60 – 120 mg/100 ml)
Creatinina	(0.9 – 0.4 mg/dl)
Proteínas	(6.6 – 7.2 mg/100 ml)
Albúmina	(2.5 – 5.5 g/100 ml)
BUN	(3 – 31 mg-dl)

(33)

Independientes

- **Descriptivas:** Edad gestacional. (semanas de gestación)
Sexo.
Peso (g)
Talla (cm)

Circunferencia media del brazo izquierdo (cm) al ingreso del estudio.

- **Maniobra:** Fórmula para prematuros sin adición de sustratos.
Fórmula adicionada con TCM [38%].
Fórmula adicionada con maltodextrinas.
- **Duración** de la suplementación.

+ Tiempo de estudio: Prospectivo desde 01 marzo del 2009 hasta 30 diciembre del 2010.

*** DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES:**

Descriptivas:

1. NEONATO: entidad biológica de raza humana, cuya edad cronológica es menor a 28 días de vida extrauterina.

2. CRECIMIENTO: Proceso complejo producto de la continua interacción de la herencia y el ambiente desde la concepción a la edad adulta valorado por aumento de la masa corporal debido a la multiplicación celular.

La evaluación clínica del estado nutricional equivale a medir un indicador llamado crecimiento, el cual es la máxima ganancia de tejido libre de grasa sin excesivo aumento de peso. ⁽³⁴⁾

Los cambios en la velocidad de crecimiento físico y las necesidades de energía y proteínas para el crecimiento y mantenimiento suceden en un flujo continuo, el cual es rápido y progresivo en los primeros meses de vida postnatal. ⁽³⁵⁾

Se evaluarán indicadores clínicos (peso) y bioquímicos (balance nitrogenado y pre albúmina)

3. RECIEN NACIDO DE MUY BAJO PESO: crecimiento reducido simétrico o asimétrico, de comienzo precoz, asociado con desnutrición e hipoxia intrauterina; representado con peso inferior a 1500 g al nacer.

4. CALORÍA: es una unidad de energía; es la cantidad de energía necesaria para elevar la temperatura de un gramo de agua 1 grado centígrado.

Maniobra:

5. MALTODEXTRINAS: hidratos de carbono derivados del maíz, obtenidos mediante la conversión enzimática y/o ácida del almidón del mismo origen; algunas de sus características son: bajo dulzor, solubles en agua, insolubles en alcohol, azúcares reductores variables, baja densidad aparente y adecuado índice de dispersión. Aportan 4 kcal/ml y están constituidos:

10 ml de Maltodextrinas contienen -	4 g de glucosa	
	1 g de sacarosa	
	2 g de maltosa	
	5.5 g de polímeros de glucosa	(36-40)

6. TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA: ácidos grasos de cadena media constituido de 6 a 10 átomos de carbono saturados o insaturados; poseen una absorción rápida y directa que permite la producción inmediata de energía.

Ahorra glucógeno y proteína, en especial los aminoácidos ramificados, y debido a que es totalmente oxidado no se deposita en grasa. Aportan 7.7 kcal/ml. ⁽⁴¹⁻⁴⁴⁾

Eficacia:

7. PESO: fuerza de gravitación ejercida sobre un cuerpo, se expresa en gramos, se realiza su medición con una balanza o báscula electrónica. (Variable cuantitativa discreta, escala: báscula electrónica y unidad de medición son los gramos)

8. TALLA: distancia entre 2 puntos establecidos (vertex – talón) se lleva a cabo con un infantómetro, o con una cinta métrica metálica, expresada en centímetros. Para este estudio se utilizará el infantómetro y dos observadores; uno para sujetar al paciente y el otro para realizar la medición. (Variable cuantitativa discreta, escala cinta métrica y unidad de medición son los centímetros)

9. PERIMETRO DE EXTREMIDADES: es la medición del contorno de brazos, muslos y piernas; requiere de cinta métrica, y la medición se realiza a la circunferencia del brazo izquierdo, a la mitad de la distancia que va del acromion al olécranon, este se utiliza con mucha frecuencia en países en vías de desarrollo. Su mayor utilidad está en el cálculo del área transversal del brazo ya sea grasa o músculo; se medirá con cinta métrica metálica y se expresara en centímetros. (Variable cuantitativa discreta, cuya escala de medición son los centímetros)

Con la medición del perímetro del brazo (PB) y el pliegue cutáneo tricipital (PCT), se puede calcular el área del hueso más músculo (M) con la siguiente ecuación ⁽⁴⁶⁾:

$$M = \frac{[PB - (PCT \times 3.1416)]^2}{4 \times 3.1416}$$

Seguridad:

10. ALBÚMINA: proteína del suero que se usa comúnmente como indicador en la valoración del estado proteico, en la que demuestra la movilización de depósitos de proteína y energía, expresada en gramos/dl. (Variable cuantitativa continua, escala auto analizador y su unidad de medición son mg/dl)

11. BALANCE DE NITRÓGENO: método de valoración de edo. nutricio en el que indica rangos de síntesis proteica o de destrucción) Se calcula con la formula $BaN = \text{ingesta proteica} / 6.25 - (\text{nitrógeno ureico}) - \text{perdidas insensibles en heces}$. (Variable cuantitativa continua, escala auto analizador)

12. CREATININA: producto de eliminación de proteínas de la masa muscular, expresada en g/dl, su concentración sérica depende de la masa muscular, anabolismo proteico, concentración de

agua corporal y depuración renal. (Variable cuantitativa continua, escala auto analizador y su unidad de medición son mg/dl)

13. ÍNDICE CREATININA/TALLA: utilizado comúnmente como indicador del estado nutricio proteico. La proporción de creatinina/talla en un lactante se define como la excreción urinaria de creatinina en 24 hr.* centímetro de longitud dividido entre la excreción urinaria de creatinina de 24 hr. Un valor cercano a 1 indica buen estado de nutrición proteica. ⁽⁴⁷⁾ (variable cuantitativa continua, escala índice creatinina/talla)

14. ESTABILIDAD HEMODINAMICA: aquellos recién nacidos sin requerimientos de inotrópicos para mantener un adecuado estado de perfusión; (Diferencia Arterio-Venosa en normodinamia, escala gasómetro, sin unidad de medición). ⁽⁴⁸⁾

Diferencia Arterio – Venosa = CaO₂ – CvO₂

normodinamia = 3 – 5

Hiperdinamia < 3

Hipodinamia > 5

* DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Se solicitó la firma de consentimiento informado a los familiares, donde se les dio a conocer los beneficios y las complicaciones que podría contraer el paciente.

En caso de que los familiares prefirieron que su paciente sea manejado de forma convencional, se accedió a dicha petición y dicho paciente fue excluido del estudio. Sin embargo se atendió al neonato con las mejores condiciones posibles y lograr su mejor tratamiento.

Se analizó su edad gestacional por fecha de última regla, y en caso de que no fuera confiable, se tomó radiografía de columna torácica, con la finalidad de establecer de manera objetiva la edad gestacional al nacer. Para esto se aplicó la fórmula de edad gestacional por columna torácica, la cual es la siguiente: ⁽⁴⁹⁾

Edad Gestacional (semanas de gestación) = 11.3
+ 0.215 (longitud Columna Torácica en mm.)
+ 1.47 (Peso kg)
+ 0.0727 (Talla cm)

De acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión fueron escogidos los neonatos y de acuerdo a tabla aleatoria, dividida por bloques balanceados, (Anexo 1); y se seleccionó el plan de alimentación enteral que siguió durante las siguientes 3 semanas (21 días)

Dicha elección se realizó, dependiendo del número obtenido de un sobre cerrado; y la finalidad de agrupar en bloques balanceados es para evitar que por azar la población al inicio del estudio, se acumule la mayor cantidad de casos en algún grupo específico, impidiendo con esto su análisis estadístico; la asignación de la maniobra se realizó de la siguiente manera:

- 2 pacientes para el plan 1
- 2 pacientes para el plan 2
- 1 paciente para el plan 3 de alimentación; debido a que se cuenta con la suficiente evidencia de que la adición de sustratos energéticos a la fórmula para prematuro mejora la velocidad de crecimiento del recién nacido, por lo cual favorecemos con esta maniobra las condiciones de los pacientes; posteriormente se realizará un ajuste en el análisis ante este balance de grupos.

Se tomó su antropometría:

Peso - se utilizó una báscula electrónica, y se hará la medición sin pañal, expresado en gramos.

Talla - se utilizó cinta métrica metálica, y se medirá desde el vertex hasta el talón, expresada en centímetros.

Perímetro cefálico – con cinta métrica metálica, rodeando la circunferencia cefálica pasando sobre la saliente mayor del occipital, pasando sobre los pabellones auriculares y terminando en la región glabellar, expresado en centímetros.

Circunferencia media del brazo izquierdo con cinta métrica metálica la cual rodea el tercio medio del brazo sin apretar, ni dejar espacio de separación entre la piel y la cinta métrica, expresada en centímetros.

Dichas mediciones fueron realizadas por un observador ciego estandarizado, el cual fue personal del servicio de INP; a su nacimiento (ya sea referido por los padres o por resumen clínico del hospital de referencia); al día 0 o inicio del estudio, y consecutivamente se continuó realizando la antropometría cada 3 días hasta completar los días del plan de alimentación a las 3 semanas.

Con respecto a las pruebas bioquímicas, fueron obtenidas por un observador ciego las siguientes muestras: concentración de albúmina, proteínas totales, pre albúmina, BUN, creatinina, glucosa, triglicéridos, recolección de orina de 12 hrs para balance nitrogenado, al día 0 o inicio del estudio, día 7, día 14, día 21.

Las muestras se tomaron en receptáculos denominados “microtainers”, los cuales se utilizaron para colocar la muestra de sangre en micro dosis y que así pudieran ser procesadas en el laboratorio del autoanalizador del INP (dichas muestras constan de un tubo sin gel ni anticoagulante para la realización de la medición de la química clínica y perfil de lípidos.)

Las pruebas que se solicitaron fueron:

Labstix en evacuaciones – método cualitativo para determinar presencia de sangre en heces.

Albúmina - proteína sérica que se usa comúnmente como indicador en la valoración del estado proteico, donde demuestra la movilización de depósitos de proteína y energía, expresada en gramos/dl.

Proteínas totales – método de valoración del estado nutricional, expresada en g/dl.

Balance de Nitrógeno - método de valoración de edo. nutricional donde indica rangos de síntesis proteica o de destrucción) El cual se calcula con la formula $BaN = \text{ingesta proteica} / 6.25 - (\text{nitrógeno ureico}) + \text{perdidas insensibles en heces}$.

Creatinina - producto de eliminación de proteínas de la masa muscular, expresada en g/dl.

Calcio, Fósforo, Magnesio – electrolitos séricos, expresado en g/dl

Triglicéridos – método de valoración del metabolismo de los lípidos, expresado en gm/dl.

Los estudios serán procesados ese mismo día, los resultados tanto del laboratorio como de la antropometría serán vaciados a una hoja de recolección de datos (anexo 2) por el responsable del estudio.

Plan 1 de alimentación correspondió a la fórmula para prematuros, sin suplementos modulares. ⁽⁸⁾

Su composición:

Nutrimento	Contenido
Proteínas	2 – 2.4 g/100 ml (leche descremada)
Lípidos	4.1 – 4.4 g/100 ml (aceite de coco, cártamo)
Ácidos grasos Poli insaturados	0.6 g/100 ml
Triglicéridos de cadena media	12 – 50 % (TCM)
Carbohidratos	8.6 – 8.9 g/100 ml (lactosa, jarabe de maíz)
Lactosa	40 – 50 %
Polímeros de glucosa	50 – 60 % (maltodextrinas)
Minerales	0.5 g/100 ml
Sodio	14.6 mEq/l
Potasio	24.6 mEq/l
Cloro	14.4 mEq/l
Calcio	999 mg/l
Fósforo	544 mg/l
Hierro	12 mg/l

Plan 2 de alimentación correspondió a la fórmula para prematuros adicionada con maltodextrinas, el cual se le administrará un aporte inicial de 10 Kcal. /día y progresivamente cada día se realizarán incrementos de 10 Kcal. hasta alcanzar una densidad calórica 1:1; las maltodextrinas aportan 1 ml = 3.7 Kcal.; esto con la finalidad de no sobrepasar el incremento calórico de la fórmula por encima del volumen de líquido administrado al paciente, evitando así alterar la osmolaridad y producir el Síndrome de Sobrealimentación

Esto fue agregado en por el servicio de enfermería del departamento de Neonatología del INP.

Plan 3 de alimentación correspondió a la fórmula para prematuros adicionada con TCM, el cual se administrará un aporte inicial de 10 Kcal. /día, y progresivamente se realizarán incrementos de 10 Kcal. hasta alcanzar una densidad calórica 1:1 (1 ml – 1 caloría); el TCM al 38% aporta (1 ml = 0.9 gm; 1 gm = 8.3 Kcal.)

El personal de enfermería de la UCIN adicionó los mililitros indicados (con técnica estéril) a las tomas respectivas; con la finalidad de mantener la higiene y evitar su descomposición, ya que debían mantenerse en un lugar fresco, y una vez abiertos deben utilizarse antes de cumplir 90 días, en caso contrario se desecharon y se abrió un nuevo frasco.

En los casos en que los resultados bioquímicos mostraran alteraciones, se mantuvo el mismo aporte calórico y en caso de que la alteración metabólica no pudiera compensarse con las modificaciones rutinarias, se suspendería el estudio y se realizarían las medidas pertinentes para compensar al paciente, sin embargo ningún paciente presentó complicaciones.

Posteriormente se analizaron los resultados por el investigador, quien aplicó las maniobras estadísticas que mas adelante se comentan en este protocolo.

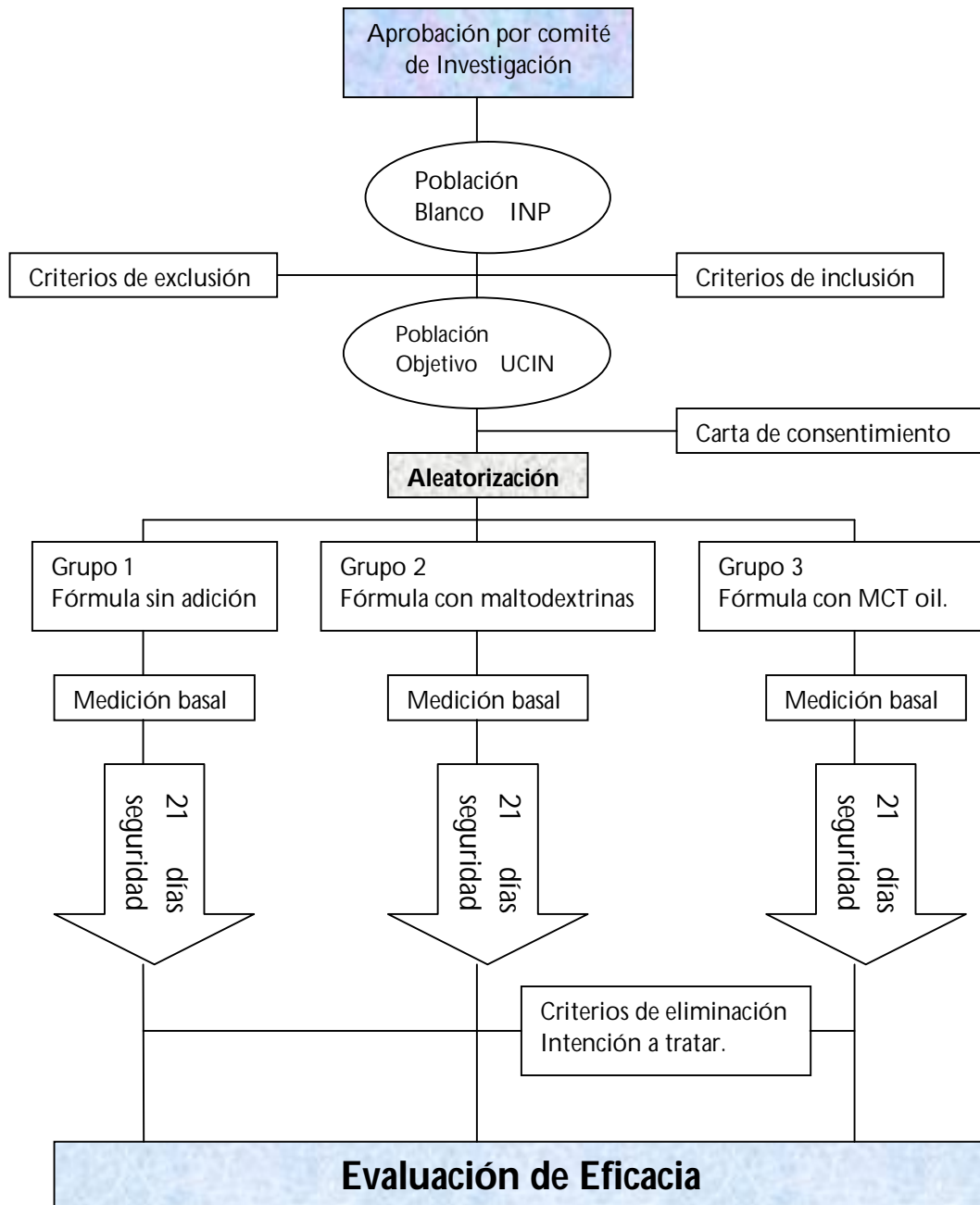
Para evaluar la seguridad de la maniobra se analizaron los siguientes parámetros:

- **Distensión abdominal** : se ha observado que ante la ausencia de peristalsis, disminuye la canalización de aire intestinal, produciendo aumento del diámetro abdominal; si este incrementa más de 3 cm con 3 hrs de diferencia a la medición previa, es indicativo de evaluar las condiciones clínicas abdominales.
- **Gasto fecal**: debe mantenerse < a 5 gmkgh, ya que de otra manera, deberá investigarse las causas por las cuales se haya incrementado, ya que pudiera deberse al aumento de la osmolaridad de la fórmula y por consiguiente pérdida de agua a la luz intestinal.
- **Consistencia de las evacuaciones**: su presentación habitual en recién nacidos alimentados con fórmulas comerciales son heces sólidas o semisólidas, de color amarillento – marrón, dependiendo de la cantidad de hierro que contenga la fórmula.
- **Vómitos**: la presencia de < 4 eventos al día, sin dolor abdominal, sin fiebre, sin irritabilidad puede ser considerado no patológico.
- **Fiebre**: la temperatura debe mantenerse en el siguiente rango 36.5 a 37.2°C mediante termómetro rectal.
- **Sangre en evacuaciones**: mediante medición semi-cuantitativa (labstix) en cada evacuación se determinará la presencia (+/++++) o ausencia de sangre en evacuaciones; en caso de ser positiva la prueba, se tomará una muestra de evacuación y se procesará en el laboratorio para búsqueda de sangre oculta en heces.
- **Concentración sérica de Calcio, Fósforo, Magnesio, Triglicéridos**: se tomó la muestra de sangre cada semana para vigilar los niveles de dichos electrolitos, y en caso de alteraciones se daría el aporte respectivo para corregir el déficit.

En caso de que alguno de estos parámetros hubiera resultado alterado durante la vigilancia del recién nacido una vez aplicada la maniobra, se suspendería la maniobra de alimentación y se realizaría su vigilancia clínica y radiológica para observar las condiciones abdominales durante los siguientes 10 días, sin embargo ningún paciente presentó complicaciones.

Dichos resultados fueron comunicados a los residentes de subespecialidad del servicio, al médico adscrito encargado de la sala, al investigador responsable y al Comité de Investigación y de Ética.

Flujo grama Metodológico



*** RECURSOS MATERIALES Y HUMANOS:**

MATERIALES:

El estudio se realizó en las instalaciones del Instituto Nacional de Pediatría con la colaboración de los servicios de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y el Auto analizador del hospital.

Se contó con la presencia del TCM [38%], el cual fue donado por el laboratorio Bristol-Myers Squibb para la realización del estudio, ya que este no se encuentra a la venta de manera comercial; el laboratorio continuó su administración durante la realización del protocolo.

Las Maltodextrinas fueron adquiridas como miel de maíz, denominada "Miel Caro".

HUMANOS:

Se estandarizó a un observador ciego, el cual será un residente de neonatología del INP; para la toma de las mediciones de peso, talla, perímetro cefálico y perímetro braquial izquierdo con cinta métrica metálica e infantómetro, y el responsable del estudio vaciará los resultados a la hoja de recolección de datos.

Las muestras sanguíneas fueron tomadas por personal médico entrenado, con microtécnica y enviarán dichas muestras a los laboratorios respectivos para su posterior análisis.

+ FINANCIAMIENTO:

Los triglicéridos de cadena media; presentación de 100 ml; fueron donados por el laboratorio Bristol Myers, las maltodextrinas; "Miel Caro" presentación de 100 ml; fueron donadas a este protocolo por el investigador responsable.

Las muestras fueron procesadas en el laboratorio de Auto analizador de este hospital y los gastos fueron costeados por el Instituto.

+ CONFLICTO DE INTERESES:

Los investigadores responsables y el laboratorio colaborador señalaron que no existió conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

*** CÁLCULO DE LA MUESTRA:**

El tamaño de la muestra fue calculado en base a los resultados expuestos en el metaanálisis de Klenoff (21), donde analiza la diferencia en número de días necesarios para alcanzar un peso de 1800 g de peso, en los niños alimentados con TCM en proporciones altas vs. TCM con proporciones bajas en los Ensayos Clínicos Controlados.

Se tomó en cuenta estos parámetros, ya que no existen informes en la literatura con respecto a valores bioquímicos.

*** De acuerdo al parámetro peso:**

Se analizó los 13 ensayos, y se obtuvieron 2 grupos: el grupo 1 se le administró TCM [$>40\%$], y el grupo 2 se le adicionó TCM [$<20\%$]; posteriormente se obtuvo la media de días de vida necesarios para alcanzar un peso de 1800 gramos en los recién nacidos de cada grupo observando lo siguiente: el grupo 1 se obtuvo un promedio de 16 días (DE 0.9) para alcanzar 1800 g y ser egresados de la UCIN, mientras que el grupo 2 requirió en promedio 18 días (DE 1.98) para alcanzar dicho peso.

Calculando 2 pacientes por cada uno de los grupos de sustratos (TCM y maltodextrinas), vs. 1 paciente en el grupo control, con un alfa de 0.05, y un poder de 80%, + 20% por las pérdidas se obtiene un tamaño de muestra de 21 pacientes para cada grupo de sustratos energéticos, mientras que para el grupo control se requieren 11 pacientes + el 20% de pérdidas, en total serán requeridos 14 pacientes.

Lo anterior se calculó con la fórmula para diferencia de medias:

$$n1 = [\sigma_1^2 + (\sigma_2^2 * k)] * [(z_\alpha + z_\beta)^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2]$$

donde:

$$\sigma_1^2 = 0.81, \sigma_2^2 = 3.92, k = 2, z_\alpha = 1.96, z_\beta = 0.84, \mu_1 = 16, \mu_2 = 18$$

+ 20% de pérdidas = **21 pacientes por cada grupo (TCM y maltodextrinas)**

$$n2 = [\sigma_1^2 / k + (\sigma_2^2)] * [(z_\alpha + z_\beta)^2 / (\mu_1 - \mu_2)^2]$$

+ 20% de pérdidas = **14 pacientes para el grupo control.**

*** De acuerdo a la circunferencia media del brazo izquierdo:**

El metaanálisis solo cuenta con un estudio y sin diferencia significativa.

Para conseguir la muestra calculada de acuerdo a la circunferencia del brazo izquierdo, no es factible de acuerdo a la baja prevalencia de recién nacidos de muy bajo peso hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal; aunado a que no existen reportes en la literatura referentes al tema, análisis de parámetros bioquímicos al administrar dichos sustratos energéticos y la comparación de ambos esquemas de alimentación, se consideró tomar un tamaño de muestra de 30 pacientes en cada grupo; mas el 20% de pérdidas (**36 pacientes por grupo**), con la finalidad de acercarnos a la distribución normal, tratar de obtener diferencias significativas a diferencia de los estudios analizados por Klenoff, en donde no obtuvieron resultados estadísticamente significativos probablemente a su seguimiento a corto plazo; con lo cual, los resultados de este estudio den origen a la siguiente fase III.

*** ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Se realizó un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada y establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de los indicadores antropométricos como fueron el peso, talla, perímetro cefálico, circunferencia media del brazo y de los indicadores bioquímicos como la concentración sérica de albúmina, proteínas totales, creatinina y el valor del balance nitrogenado se realizó el cálculo de la mediana e intervalo intercuartilar, y para ajustar los tiempos de tratamiento de cada recién nacido, se calculó la pendiente generada por las mediciones de cada paciente a través de regresión lineal y

posteriormente se obtuvo la mediana de las pendientes de cada grupo; para llevar a cabo su comparación se utilizó la prueba de Kruskal Wallis para identificar diferencias entre los 3 grupos

*** ASPECTOS ÉTICOS:**

En acuerdo con los principios y las directrices que establece las buenas prácticas clínicas (BCP) de conformidad con los principios enunciados en la Declaración de Helsinki de 1964, y cuyo objetivo es la investigación en Farmacología Clínica, y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, en el reglamento de la ley General de Salud en Materia de prestación de Servicios de Atención Médica, y de acuerdo a la declaración de Helsinki, Adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975) y enmendada por la 35ª Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ª Asamblea Médica Mundial (Hong Kong, 1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad, este protocolo se llevará a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto por la integridad física de los pacientes involucrados para la obtención de resultados válidos y aplicables a nuestra población de estudio, para ello se implementarán las medidas de seguridad debido a la maniobra que se realizará en la alimentación; por el tipo de población que se estudiará (recién nacidos), y por las posibles complicaciones que pueden obtenerse con dicha maniobra, sin embargo con la revisión de la literatura, se ha observado que no incrementa el riesgo de presentar efectos adversos y si obtenemos un conocimiento importante para determinar el incremento calórico en las fórmulas de alimentación, lo cual implica un egreso hospitalario más temprano, reducción de costos de internamiento, reincorporación temprana de la dinámica familiar y el establecimiento de un criterio de adición de sustratos energéticos de manera científica y no a conveniencia como se está utilizando en las diferentes Terapias Neonatales.

Estos mecanismos de seguridad consistirán en:

1. Informó a los padres o tutores de los pacientes sobre la maniobra a realizar, con el objeto de obtener el Consentimiento Informado debidamente firmado. (Anexa a este protocolo)
2. Comunicó a los comités de ética, de investigación y al jefe del servicio cualquier modificación al protocolo original, debidamente fundamentada.
3. Se archivó la información registrada del estudio durante un plazo mínimo de 2 años.
4. Se realizó un volcado riguroso de toda la información en la hoja de recolección de datos.
5. Se puso a disposición del comité de ética, de investigación, y del jefe de servicio toda la información que le sea requerida para el seguimiento de los pacientes.
6. Aseguró la confidencialidad de la información del estudio, así como la identidad de los pacientes incorporados al mismo.
7. Se tomaron las medidas adecuadas en caso de reacciones adversas o inesperadas, y se pondrán inmediatamente en conocimiento del comité de ética, de investigación y del jefe del servicio.

8. Se presentó un informe final al comité de ética, de investigación y al jefe del servicio de dicho estudio, con resultados preliminares cada 6 meses, para que conozcan los avances del estudio.
9. Los parámetros de seguridad que se evaluaron en cada paciente son :
 - Distensión abdominal: el aumento del perímetro abdominal con cinta métrica metálica más de 3 cm con 3 hrs de diferencia a la medición previa, será indicativo de suspender la vía enteral e investigar la causa de dicha condición clínica a través de revisión (inspección, auscultación, palpación y percusión), radiografía de abdomen y consulta con el adscrito del servicio o residente de la subespecialidad.
 - Gasto fecal: mayor a 5 gm/kg, será indicativo de reposición de las evacuaciones con solución 1:1, se vigilará el gasto urinario, el estado de hidratación del paciente, y se dejará en ayuno.
 - Consistencia de las evacuaciones: consistencia líquida o presencia de sangre detectada a través de labstix, será indicativo de suspensión de la vía enteral, e investigar la causa de dicha condición clínica a través de revisión (inspección, auscultación, palpación y percusión), radiografía de abdomen y consulta con el adscrito del servicio o residente de la subespecialidad.
 - Vómitos: mayor a 4 eventos al día se suspenderá la vía enteral y se investigará la causa de dicha condición clínica a través de revisión (inspección, auscultación, palpación y percusión), radiografía de abdomen y consultará con el adscrito del servicio o residente de la subespecialidad.
 - Fiebre: mayor a 37.3°C por toma rectal, se tomará BH, examen general de orina y se realizará revisión clínica del paciente en busca de foco infeccioso demostrable, este no es indicativo de suspender vía enteral, a solo que el foco infeccioso sea demostrado a nivel abdominal.
 - Sangre en evacuaciones : su presencia a través de la técnica semicuantitativa (labstix) en evacuaciones, causará que se tomó una muestra de evacuación con búsqueda intencionada de sangre oculta en heces y su cuantificación específica en el autoanalizador; en caso confirmatorio, se suspenderá la vía enteral y se investigará la causa de dicha condición clínica a través de revisión (inspección, auscultación, palpación y percusión), radiografía de abdomen y consultará con el adscrito del servicio o residente de la subespecialidad.
 - Niveles séricos de Calcio, Fósforo, Magnesio, Triglicéridos : en caso de presentar valores por debajo de los límites inferiores, se realizará la reposición por vía intravenosa; en cambio si se encuentran por arriba de los límites superiores a los rangos normales para su edad, se suspenderá la vía enteral, y se investigará la causa de dicha condición clínica a través de revisión (inspección, auscultación, palpación y percusión) y se consultará con el adscrito del servicio o residente de la subespecialidad.

Valores normales para la edad:	Calcio	9.2 mg/dl (\pm 1.1)
	Fósforo	7.6 mg/dl (\pm 1.1)
	Magnesio	2.4 – 9.6 mcg/100 ml
	Triglicéridos	30 – 99 mg/100 ml
	Glucosa	60 – 120 mg/100 ml
	Creatinina	0.9 – 0.4 mg/dl
	Proteínas	6.6 – 7.2 mg/100 ml
	Albúmina	2.5 – 5.5 g/100 ml
	BUN	3 – 31 mg-dl

Dichos resultados serán comunicados a los residentes de subespecialidad del servicio, al médico adscrito encargado de la sala, al investigador responsable y al Comité de Investigación y de Ética.

*** LÍMITES DEL ESTUDIO:**

Este es un estudio Fase III debido a la baja prevalencia de recién nacidos internados en la UCIN del INP y cuenta con un tamaño de muestra aproximado a la distribución normal; se analizó un análisis ínterin en el cual se obtuvieron los siguientes resultados.

*** RESULTADOS:**

Se reclutaron 31 pacientes en los 3 esquemas de alimentación:

Grupo A: 10 pacientes alimentados con FPP

Grupo B: 11 pacientes con FPP adicionada con 10 kcal/kg/día de MTX

Grupo C: 10 pacientes con FPP adicionada con 10 kcal/kg/día de TCM

Se incluyeron 10 niños y 21 niñas en los 3 grupos, con una mediana de edad al nacer de 31 SDG (IQR 1) y con peso de 1050 g (IQR 200).

Al primer día del estudio se observó lo siguiente en cuanto a los parámetros antropométricos:

La mediana de la talla de 38 cm (IRQ 1) y perímetro braquial de 7 cm (IRQ 1). La mediana de tiempo de la duración del tratamiento fue de 15 días (IRQ 11) para alcanzar 1800 g y ser egresados de la UCIN.

En cuanto a los parámetros bioquímicos:

La mediana de proteínas totales fue de 4.8 g/dl (IRQ 1.1), albúmina de 2.8 g/dl (IRQ 0.4), pre albúmina 10.5 g/dl (IRQ 4); calcio fue de 9.8 mEq/l (IRQ 0.7), glucosa de 80 mg/dl (IRQ 25) y triglicéridos de 84 mg/dl (IRQ 34)

No se observó diferencia significativa entre los grupos en cuanto a los parámetros antropométricos y bioquímicos. (Cuadro 1 y 2)

Cuadro 1: Cuadro comparativo de parámetros antropométricos entre los grupos al 1er día del estudio.

Variable	FPP (10) Mediana	IRQ	MTX (11) Mediana	IRQ	TCM (10) Mediana	IRQ	p
Edad gestacional	31.5	2	30	4	31	2	0.60
Edad al inicio (días)	11	22	16	17	23	23	0.68
Peso (g)	1305	292	1260	250	1306	115	0.52
Talla (cm)	39	1	39	1	40	3.5	0.97
Cefálico (cm)	27.5	1	28	1.5	27.5	2	0.54
Brazo (cm)	7	1	7	1	6.5	1	0.89

Estadístico de prueba = Kruskal Wallis

Cuadro 2: Cuadro comparativo de parámetros bioquímicos entre los grupos al 1er día del estudio.

Variable	FPP (10) Mediana	IRQ	MTX (11) Mediana	IRQ	TCM (10) Mediana	IRQ	p
Albúmina (g/dl)	2.7	0.3	3.1	0.4	2.8	0.3	0.17
Pre albúmina (g/dl)	10.2	2.1	12.9	5	10.6	1.29	0.55
Proteínas totales (g/dl)	4.6	1.3	5.1	0.7	4.5	0.6	0.24
Creatinina (g/dl)	0.6	0.4	0.5	0.3	0.6	0.4	0.51
Glucosa (g/dl)	77	14	87	40	76	12	0.13
Calcio (mEq/l)	9.8	0.2	9.7	1.4	9.7	0.9	0.76
Fósforo (mEq/l)	7.1	0.9	7.5	1.8	5.7	2.3	0.11
Magnesio (mEq/l)	2.4	0.3	2.3	0.3	2.3	0.1	0.90
Triglicéridos (g/dl)	884	14	78.5	71	84.5	40	0.95

Estadístico de prueba = Kruskal Wallis

Durante los días de alimentación no se reportaron eventos adversos que condicionaran la eliminación de los pacientes.

Al finalizar la maniobra, debido a que los pacientes presentaban diferentes tiempos de seguimiento para alcanzar 1800 g; se realizó un modelo general lineal por cada paciente y posteriormente se obtuvo la mediana de todas las pendientes de los pacientes de cada grupo, observando lo siguiente:

Parámetros antropométricos:

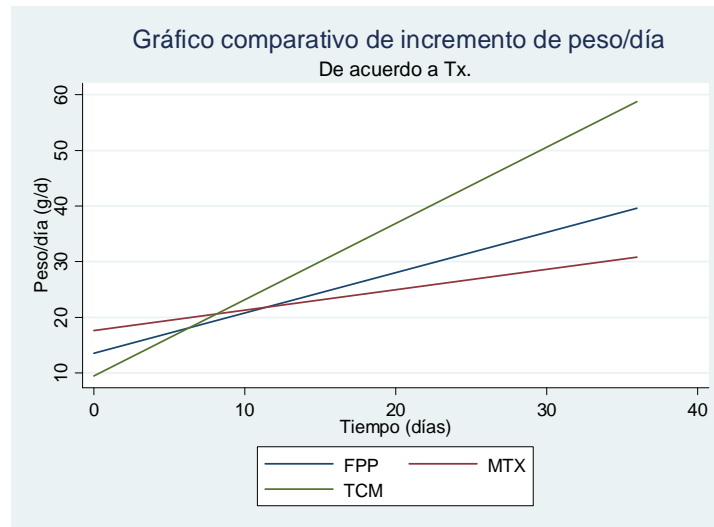
Peso: Existió incremento progresivo en el peso en los grupos 3 sin diferencia significativa ($p=0.64$), sin embargo al analizar el incremento de peso/día se observó los pacientes con TCM aumentaron más rápido de peso (pendiente 1.37 IRQ 1.7) en comparación con los pacientes del grupo con MTX (pendiente 0.36 IRQ 1.8) ($p = 0.04$) (Cuadro 3) (Fig. 1)

Cuadro 3: Cuadro comparativo de parámetros antropométricos entre los grupos

Variable	FPP (10) Pendiente	IRQ	MTX (11) Pendiente	IRQ	TCM (10) Pendiente	IRQ	P
Peso (g)	34.127	8.12	30.890	15.7	37.021	12.56	0.649
Peso/día (g/d)	0.724	1.86	0.366	1.89	1.370	1.70	0.04*
Talla (cm)	0.310	0.34	0.176	0.14	0.239	0.14	0.202
p. cefálico (cm)	0.108	0.16	0.115	0.10	0.118	0.096	0.974
p. braquial (cm)	0.068	0.03	0.070	0.03	0.104	0.105	0.037*

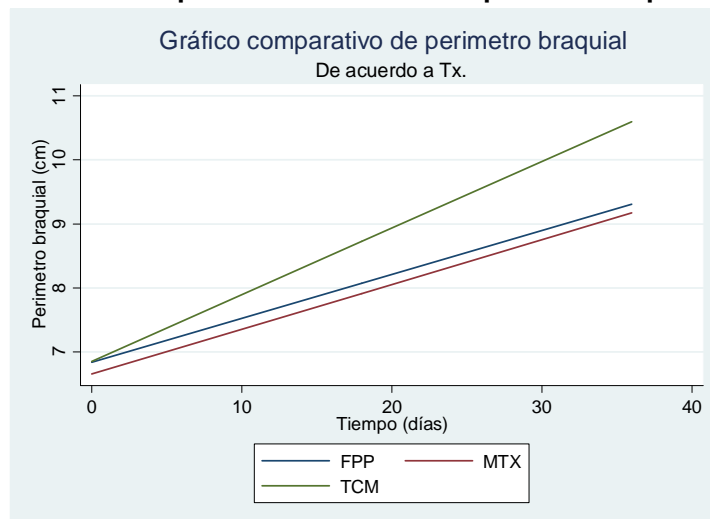
Estadístico de prueba = Kruskal Wallis

Figura 1: Gráfico comparativo de incremento de peso/día entre los grupos.



Perímetro braquial: Se observó mayor incremento en el perímetro braquial en el grupo alimentado con TCM (pendiente 0.10 IRQ 0.1) en comparación con el grupo alimentado con MTX (pendiente 0.07 IRQ 0.04) ($p = 0.037$) (Cuadro 3) (Fig. 2)

Figura 2: Gráfico comparativo de incremento de perímetro braquial entre los grupos.



Con respecto a los otros parámetros antropométricos (talla y perímetro cefálico) no se observó diferencia significativa entre los grupos. (Cuadro 3)

Parámetros bioquímicos:

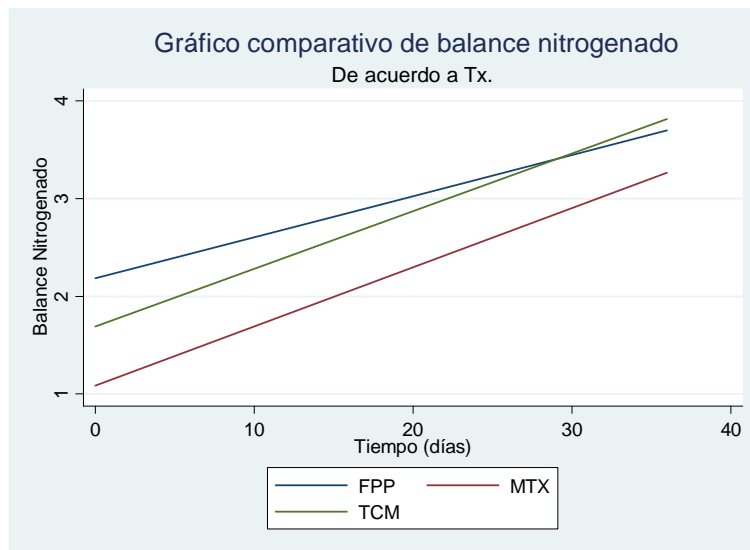
Balance nitrogenado: Se observó una tendencia significativa ($p = 0.08$) a presentar un balance nitrogenado positivo en los pacientes alimentados con TCM en comparación de los otros grupos. (Cuadro 4) (Fig. 3)

Cuadro 4: Cuadro comparativo de parámetros bioquímicos entre los grupos

Variable	FPP (10) Pendiente	IRQ	MTX (11) Pendiente	IRQ	TCM (10) Pendiente	IRQ	P
Albúmina	0.01	0.05	0.00	0.05	0.006	0.03	0.279
Pre albúmina	-0.066	0.18	-0.088	0.29	-0.035	0.06	0.955
Proteínas totales	0.006	0.10	-0.033	0.05	-0.02	0.05	0.668
Balance nitrogenado	0.042	0.04	0.060	0.08	0.059	0.03	0.08
Creatinina	-0.019	0.02	-0.016	0.02	-0.017	0.02	0.959
Glucosa	-1.083	4.37	-0.271	3.22	0.463	1.05	0.07
Calcio	0.023	0.04	0.032	0.10	-0.019	0.02	0.154
Fósforo	0.044	0.10	-0.005	0.09	0.001	0.02	0.04*
Magnesio	0.007	0.01	0.00	0.01	0.004	0.02	0.328
Triglicéridos	-0.019	2.56	-0.112	2.22	0.734	2.36	0.369

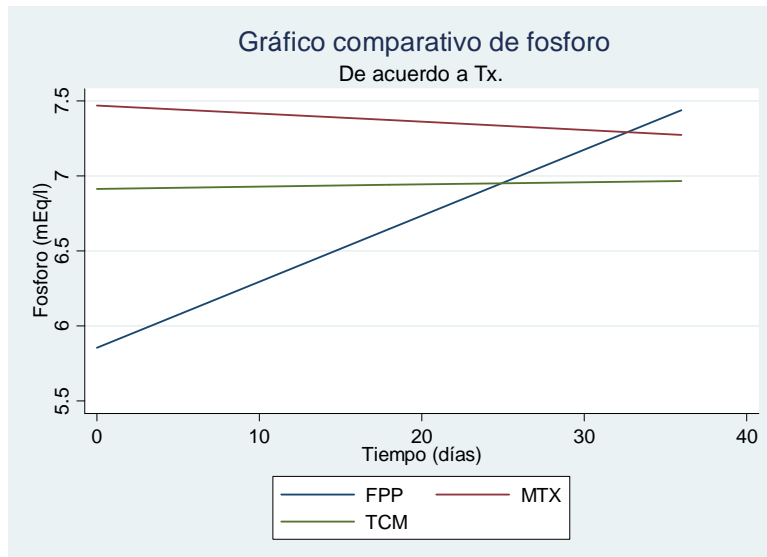
Estadístico de prueba = Kruskal Wallis

Figura 3: Gráfico comparativo de balance nitrogenado entre los grupos.



Fosforo : El grupo con mayores concentraciones séricas de fósforo fueron los pacientes del grupo alimentado con formula sin adición de sustratos en comparación de los grupos suplementados. (pendiente 0.044 IRQ 0.1) ($p = 0.04$) (Cuadro 4) (Figura 4)

Figura 4: Gráfico comparativo de fósforo entre los grupos.



Con respecto a los demás parámetros bioquímicos no se observó diferencia entre los grupos. (Cuadro 4)

* DISCUSION:

Con los resultados anteriores cabe destacar lo siguiente :

De acuerdo a los parámetros antropométricos concordamos con lo reportado en la literatura, ya que no esperabamos encontrar diferencia significativa en talla ni perímetro cefálico debido a los suplementos energéticos que administramos a la dieta; esto se debe a que dichos parámetros tienen una velocidad lenta de incremento en los RN y no puede verse cambios en 15 días; en caso contrario, debemos sospechar en alguna patología cerebral como hidrocefalia entre otros.

En cuanto al peso observamos que los niños alimentados con TCM incrementaron más rápidamente en comparación de los pacientes alimentados con MTX, lo cual apoya nuestra hipótesis en que dicho suplemento energético sí favorece la ganancia acelerada de peso después de mantener una ingesta con este esquema de alimentación después de 15 días, ya que en caso contrario no es tiempo suficiente para identificar alguna diferencia, lo cual ocurrió en los estudios que analizó Klenoff en su meta análisis; por lo cual si mantenemos dicho aporte calórico en la dieta favorecemos que esta energía sea aprovechada por los pacientes, evitando así que utilicen sus reservas energéticas para acelerar su crecimiento.

También se pudo observar que dicho incremento de peso fue a expensas de mejorar su estado nutricional, ya que en dichos pacientes mejoró el balance nitrogenado y su perímetro braquial; sin embargo en los demás parámetros bioquímicos (prealbumina, albumina y proteínas totales) no se logró observar diferencias, probablemente a que el recambio de dichos elementos tarda más tiempo en verse reflejado en la constitución de los pacientes a quienes se mantuvieron con dicho esquema

dietético, esto sugeriría la realización de nuevos estudios en los que se llevará a cabo la intervención de manera mas prolongada.

Esto lo podemos confirmar al observar el balance nitrogenado, que los pacientes alimentados con TCM son egresados del hospital con un mejor estado nutricional y sin complicaciones abdominales en comparacion de los pacientes alimentados con MTX que tambien alcanzaron el peso deseado pero con un balance nitrogenado negativo, sospechando que son egresados dichos pacientes con cierto grado de desnutrición; sin embargo cabe señalar que aunque los recién nacidos con TCM se egresaron con niveles séricos de fósforo menores que los otros niños, por lo cual sería recomendable suplementarlos con dicho elemento con la finalidad de evitar osteopenia

Con lo anterior, sugerimos que la adición de TCM a la fórmula para prematuros con la que se alimenta a los RN de muy bajo peso al nacer internados en la Unidad de Terapia Intensiva mejora el aporte calórico y favorece el balance nitrogenado mejorando el estado nutricional de dicho pacientes, con lo cual se podría reducir el tiempo de estancia hospitalaria y costos de atención hospitalaria

*** CONCLUSIONES:**

Basado en los resultados del estudio, podemos sugerir que la adición de TCM a la fórmula para prematuros con la que son alimentados los recién nacidos de muy bajo peso al nacer hospitalizados en las Unidades de Cuidados Intensivos por mas de 15 días, favorece el balance nitrogenado e incremento de peso en comparación con los pacientes que fueron alimentados con formula adicionada con MTX, logrando así mejorar su estado nutricional sin incrementar el riesgo de complicaciones abdominales ni metabólicas, sin embargo es necesario suplementar a dichos pacientes con fósforo con el fin de reducir el riesgo de osteopenia.

El presente estudio no contó con financiamiento externo del Instituto Nacional de Pediatría.
Registro: ISRCTN61070850

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN

Por este medio y en acuerdo a las Buenas Prácticas Clínicas, en este acto otorgo el consentimiento bajo forma voluntaria como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención del paciente, formar parte del estudio que se realiza en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Instituto Nacional de Pediatría, llamado **“EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FÓRMULA PARA PREMATURO ADICIONADA CON TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA O MALTODEXTRINAS EN COMPARACION CON LA FÓRMULA SIN ADICIÓN DE SUSTRATOS ENERGÉTICOS PARA LA NUTRICIÓN DE NEONATOS DE MUY BAJO PESO AL NACER. (ENSAYO CLÍNICO FASE II)”**

1. **¿En que consiste este estudio? :**

Dicho estudio consiste en la utilización de un Esquema de Alimentación oral, el cual se puede ayudar a los recién nacidos para mejorar el peso de mi paciente y por consiguiente, disminuir el tiempo en el hospital, regresando más rápido a la casa.

2. **¿Cómo se realiza? :**

El estudio consiste en adicionar un suplemento energético a la leche que se le administra a su paciente de manera convencional, por la misma vía por la que es alimentado habitualmente, y dependiendo del grupo al que se asigne al azar : ningún suplemento (alimentación usada actualmente) o suplemento con grasas de origen vegetal ó miel de maíz, se estudiará su incremento de peso, de talla, sin incrementar los riesgos de complicaciones, y esto ayudará a crear información importante; para que estos suplementos puedan ser utilizados en las demás Terapias Neonatales y ayudar a otros recién nacidos con el mismo problema que su paciente, mejorando así las condiciones de Salud en México.

Solo se le adicionarán 2 mililitros del sustrato energético en cada toma de la leche convencional del paciente, y cada 3 días se le tomarán medidas de peso, talla, perímetro cefálico, perímetro del brazo izquierdo; mientras que cada semana se tomará una muestra de sangre (medio centímetro equivalente a 5 gotas) para vigilar los electrolitos, triglicéridos y niveles de azúcar en sangre; las muestras de sangre se procesarán en el laboratorio (Autoanalizador) de este Instituto, y no tendrán ningún costo excedente para usted.

3. **¿Puede tener alguna complicación? :**

Si llegan a presentarse complicaciones (muy poco esperado), como son la disminución de algunos elementos en su sangre; serán corregidos inmediatamente por los médicos encargados de la atención de mi paciente en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de dicho Instituto.

En el caso de que llegará a presentar otras complicaciones en su abdomen, como son distensión abdominal, diarrea, vómitos, o sangre en evacuaciones, se suspenderá la alimentación, se tomará radiografía del abdomen y se vigilará a su paciente por los médicos encargados de la

Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y por personal calificado de enfermería cada hora, para poder detectar cualquier anormalidad.

En caso de presentar algún efecto no deseado, se notificará al médico encargado de la Terapia Intensiva, al investigador titular de este protocolo, al comité de investigación, de ética y a su familiar; se suspenderá la alimentación, y se vigilarán las condiciones clínicas de paciente.

Ante todo lo anterior estoy enterado y acepto que tal procedimiento forma parte del manejo que mi paciente requiere y de los beneficios que con ellos se pretende lograr, del mismo modo estoy consciente y se me ha explicado el procedimiento a realizar.

Al firmar esta carta hago constar que he sido informado de los riesgos que corre mi paciente, conozco el estado actual de su enfermedad y el procedimiento al que será sometido, y que en caso de complicaciones derivadas de factores propios de la enfermedad de mi paciente, como factores externos que pueden modificar el estado, así como situaciones de urgencia que pueden presentarse en cualquier momento durante y posterior al manejo de mi paciente y que no son previsibles; autorizo al personal de la Institución para que actúe con libertad prescriptiva bajo los principios científicos y éticos que orientan la práctica médica.

En caso de no aceptar que mi paciente ingrese al estudio, esto no modificará en forma alguna el tratamiento que se realice a mi paciente en las mejores condiciones posibles.

También se me ha aclarado que en caso de aceptar su inclusión en el estudio, puedo decidir no continuar con el estudio en cualquier momento.

Cabe mencionar que la información que se obtenga de mi paciente se mantendrá en absoluta confidencialidad y respeto por parte de los investigadores de dicho protocolo; se me informarán los resultados obtenidos y su inclusión a dicho estudio no causará incremento en los costos de hospitalización de mi paciente.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información en la Ciudad de México, Distrito Federal a los _____ días del mes de _____ del año _____

Nombre completo: _____

Dirección: _____

Parentesco: _____

Firma _____

Nombre y firma de testigo: _____

Nombre y firma de testigo: _____

Nombre del investigador responsable : _____

Teléfono: _____

Firma: _____

C/copia al protocolo y al familiar.

* CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES:

+ El estudio se realizó del 01 marzo del 2009, al 30 diciembre del 2010.

- | | |
|----------------|---|
| Marzo 2009 | <ul style="list-style-type: none">- Se presentó del protocolo de investigación a los integrantes del servicio de neonatología, los parámetros a seguir con respeto a la toma de muestras y días respectivos en que deben seguirse para cumplir con el protocolo.- Se otorgaron las hojas de consentimiento informado al personal de neonatología- Se inició el estudio admitiendo a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión al estudio |
| Enero 2010 | <ul style="list-style-type: none">- Se realizó el primer corte estadístico.- Se continuó anexando pacientes al estudio- Se analizaron los resultados del análisis estadístico.- Se publicó a las autoridades (comité de investigación y ética) sobre el avance del estudio y los resultados obtenidos hasta el momento |
| Diciembre 2010 | <ul style="list-style-type: none">- Se realizó el segundo corte estadístico.- Se concluyó el estudio- Se publicó a las autoridades (comité de investigación y ética) sobre el avance del estudio y los resultados obtenidos. |
| Enero 2011 | <ul style="list-style-type: none">- Se presentará trabajo a las autoridades (comité de investigación y ética) |

Anexo 1.

TABLA NÚMEROS ALEATORIOS DE ASIGNACIÓN DE PACIENTES:

<u>Grupo 1 (FPP)</u>	<u>Grupo 2 (Maltodextrinas)</u>	<u>Grupo 3 (MCT oil)</u>	
73	32	41	
30	98	96	
21	8	72	
59	18	6	
31	1	34	bloque 1
30	90	49	
68	7	89	
31	69	66	
93	41	62	
38	71	80	bloque 2
7	62	13	
80	57	68	
13	17	30	
78	29	63	
41	45	77	bloque 3
95	16	53	
71	88	43	
89	20	70	
22	53	85	
96	2	22	bloque 4
54	57	43	
15	49	61	
83	63	71	
18	76	31	
14	66	39	bloque 5
43	54	72	
21	53	29	
58	34	49	
88	95	27	
92	56	58	bloque 6
72	13	89	
27	94	48	
50	70	67	
38	8	20	
61	45	48	
72	39	47	bloque 7

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre: _____ numero asignado: _____

Número de registro: _____

Sexo: M F

Edad gestacional : _____ SDG DVEU: _____

Fecha de ingreso : _____ Fecha de inicio de protocolo : _____

Diagnóstico: _____ Δ AV : _____

VALORES ANTROPOMÉTRICOS :

INDICADOR	NAC	DIA 0	DIA 3	DIA 5	DIA 7	DIA 10	DIA 13
Peso (gm)							
Longitud (cm)							
Ø cefálico (cm)							
Ø brazo (cm)							
Ø abdominal (cm)							
Gasto fecal (gmkggh)							
Consistencia heces							
Labstix (sangre +)							
Vómitos							
Temperatura							

INDICADOR	DIA 15	DIA 18	DIA 21	DIA 24	DIA 27	DIA 30	DIA 33
Peso (gm)							
Longitud (cm)							
Ø cefálico (cm)							
Ø brazo (cm)							
Ø abdominal (cm)							
Gasto fecal (gmkggh)							
Consistencia heces							
Labstix (sangre +)							
Vómitos							
Temperatura							

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

Nombre : _____ numero asignado : _____

VALORES BIOQUÍMICOS :

INDICADOR	NAC	DIA 0	DIA 7	DIA 14	DIA 21	DIA 28	DIA 35
Albúmina (mg/dl)							
Pre albúmina							
Proteínas (mg/dl)							
BUN							
Balance Nitrogenado							
Creatinina (mg/dl)							
Glucosa (mg/dl)							
Calcio (mg/dl)							
Fósforo (mg/dl)							
Magnesio (mg/dl)							
Triglicéridos (mg/dl)							

RECOLECCIÓN DE ORINA :

INDICADOR	NAC	DIA 0	DIA 7	DIA 14	DIA 21	DIA 28	DIA 35
Volumen de orina (ml)							
BUN							
Creatinina (mg/dl)							
Proteínas							
Sodio (mEq/l)							
Potasio (mEq/l)							
Cloro (mEq/l)							
Calcio (mg/l)							
Fosforo (mg/l)							
Urea							

OBSERVACIONES: _____

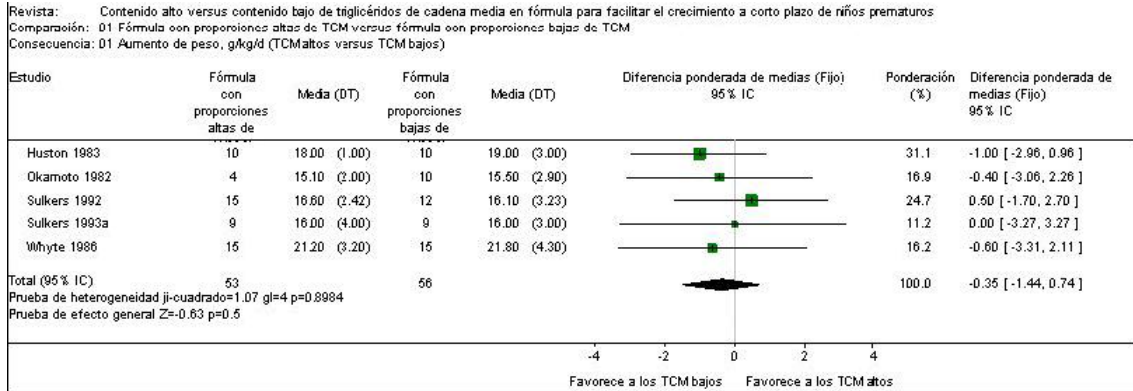
CAUSA DE FALLECIMIENTO. _____

DÍAS DE VIDA AL FALLECIMIENTO. _____

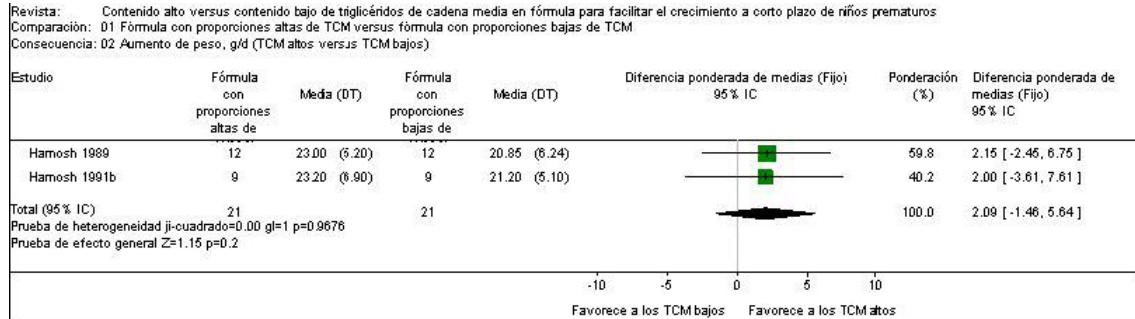
Anexo 3.

Resumen del Metaanálisis.

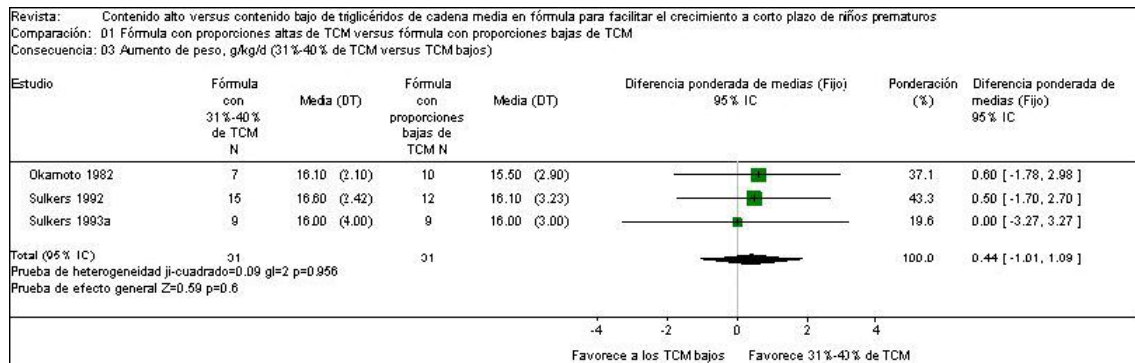
Aumento de peso - g/kg/d (TCM altos versus TCM bajos)



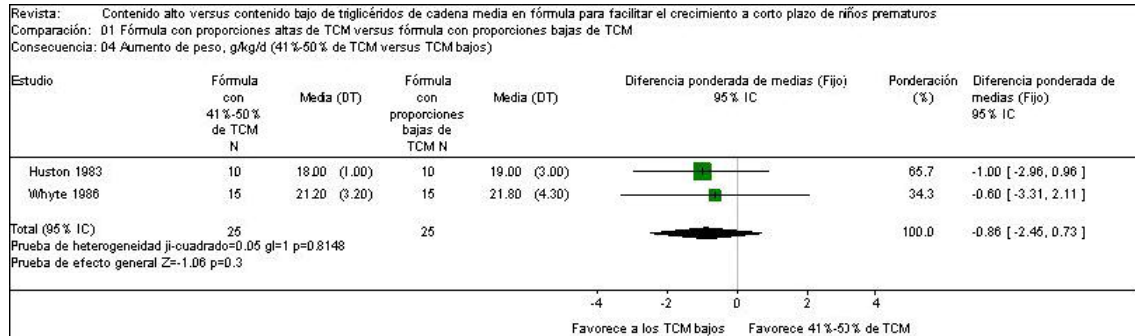
Aumento de peso - g/d (TCM altos versus TCM bajos)



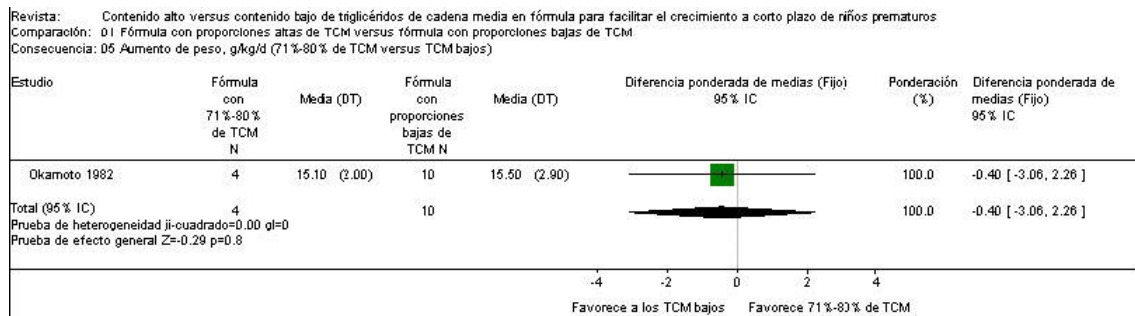
Aumento de peso - g/kg/d (31%-40% de TCM versus TCM bajos)



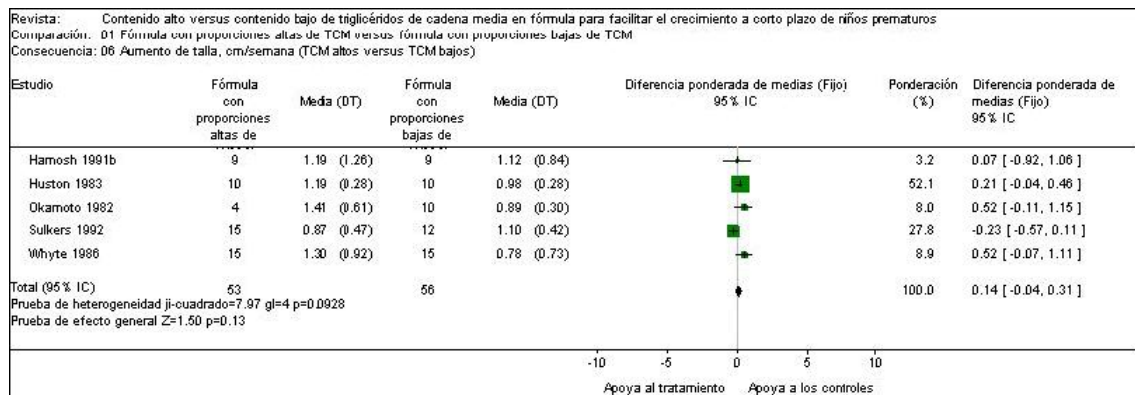
Aumento de peso - g/kg/d (41%-50% de TCM versus TCM bajos)



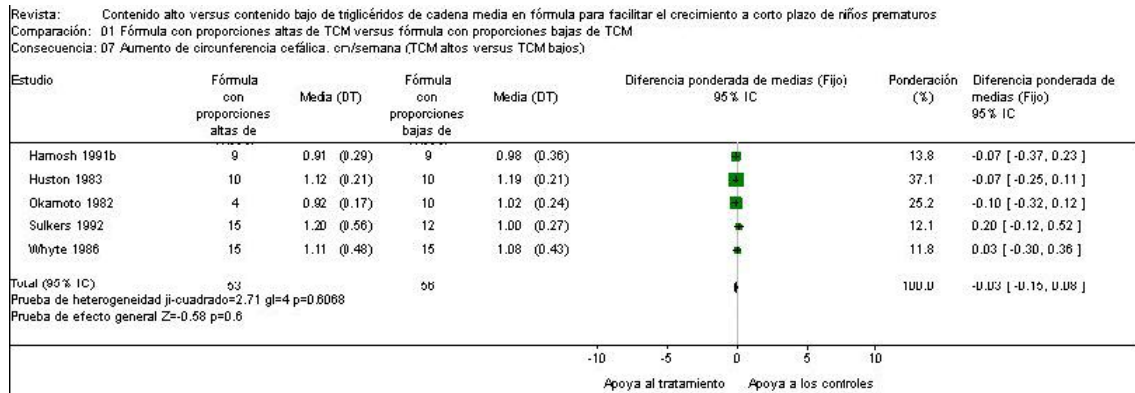
Aumento de peso - g/kg/d (71%-80% de TCM versus TCM bajos)



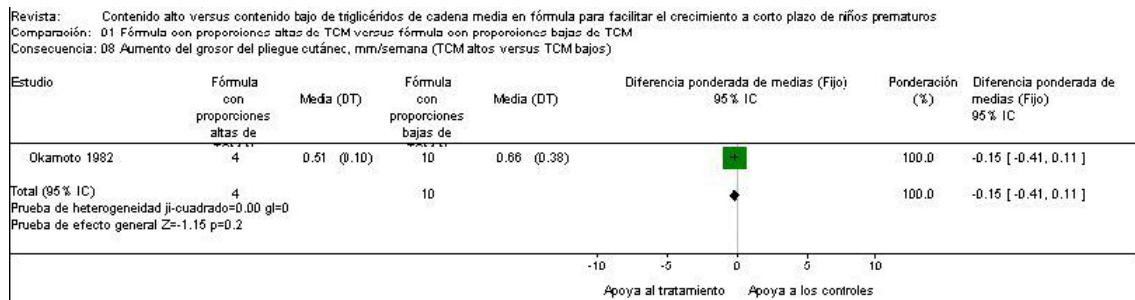
Aumento de talla - cm/semana (TCM altos versus TCM bajos)



Aumento de circunferencia cefálica - cm/semana (TCM altos versus TCM bajos)



Aumento del grosor del pliegue cutáneo - mm/semana (TCM altos versus TCM bajos)



* REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS :

1. Mahan, K; Escott, S; **"Krause's Food, Nutrition & Diet Therapy"**; 9th Edition 1996. W.B. Saunders Company, pp 75-83.
2. Kai, A; Olli, S; Martti, A; **"Human Milk Protein and Medium – Chain Triglyceride Oil Supplementation of Human Milk: Plasma Amino Acids in Very Low-Birth-Weight Infants"**; Pediatrics 1984;74(5):792 – 799.
3. Moya, F.; **"Nutricional requeriments of the term newborn. En: Susking RM, Lewinter-Suskindl"**; Pediatric Nutrition. 2nd ed. New York: Raven Press, pp 1993-9.
4. Fomon, J; Nelson, E; **"Size and growth"**; Nutrition of normal infants, Ed Mosby – Year Book 1993, pp 36.
5. Uauy, R; **"Are omega-3 fatty acids required for normal eye and brain development in the human?"**; J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;11:296.
6. Svenningsen, W; Lindquist, B, Meevwisse, G; **"Nutrition and homeostasis with special reference to kidney function"**; XIII International Congress Pediatric, 1971;II:509.
7. Gaull, G; Sturman, A; **"Development of mammalian sulfur metabolism, absence of cystathionase in human fetal tissues"**; Pediatr Res 1972;6:538.
8. Cueva, J.; **"Alimentación en el primer año de vida posnatal"**; Temas de Pediatría, Nutrición Ed Interamericana 1996, pp 1-23.
9. Ashworth, A; Millward, J; **"Catch-up growth in children"**; Nutr Rev 1986;44:157.
10. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition, **"Nutritional needs of low birth weight infant"**; Pediatrics 1985;75:976-86.
11. Canadian Pediatric Society; **"Nutrition Committee Nutrient needs and feeding of premature infants"**; Can Med Assoc J 1995;152:1765-85.
12. Lucas, A; Morley, R, Cole, T; **"Early diet in preterm babies and developmental status in infancy"**; Arch Dis Child 1989;64:1570-78.
13. Reda, W; Benjamin, J; Rebello, M; Konop, R; Bhatia, J; Poth, M; Altschuler, S; **"Failure to Thrive"**; Pediatr Rev 1997;18(11):371-8.
14. Martínez, M; **"Requerimientos de ácidos grasos insaturados y desarrollo cerebral del niño"**; Nutrición Ed. Interamericana 1996, pp 23-38.
15. Boehm, G; Lidestri, M; Casetta, P; Jelinek, J; Negretti, F; Stahl, B; Marini, A; **"Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants."**; Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002;86(3):F178-81.
16. Boehm, G; Lidestri, M; Casetta, P; Jelinek, J; Negretti, F; Stahl, B; Marini, A; **"Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants."**; Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002;86(3):F178-81.
17. Valencia, G; et al; **"Clasificación y evaluación de la Madurez del Recién Nacido"**; Neonatología; Ed. Mc Graw Hill Interamericana, México 1996; pp 211.
18. Kai, A; Olli, S; Martti, A; **"Human Milk Protein and Medium – Chain Triglyceride Oil Supplementation of Human Milk: Plasma Amino Acids in Very Low-Birth-Weight Infants"**; Pediatrics 1984;74(5):792 – 799.
19. Moya, F.; **"Nutricional requeriments of the term newborn. En: Susking RM, Lewinter-Suskindl"**; Pediatric Nutrition. 2nd ed. New York: Raven Press, pp 1993-9.
20. Klenoff, B; Genen, L; **"Contenido alto versus contenido bajo de triglicéridos de cadena media en fórmula para facilitar el crecimiento a corto plazo de niños prematuros"**; La Cochrane Library plus en español 2003;1:
21. Sulkers, E; Lafeber, H; Van Goudoever, J; Kalhan, S; Beaufreere, B; Sauer, P; **"Decreased glucose oxidation in preterm infants fed an formula containing medium-chain triglycerides"**; Pediatr Res 1993;33(2):101-105.
22. Driscoll, D; **"The influence of medium-chain triglycerides on the stability of all-in-one formulations"**; Int J Pharm 2002;240(1-2):1-10.

23. Wu, P; Edmond, J; Morrow, J; Auestad, N; Ponder, D; Benson, J; **"Gastrointestinal tolerance, fat absorption, plasma ketone and urinary dicarboxylic acid levels in low-birth-wight infants fed different amounts of medium-chain triglycerides in formula"**; J Pediatr Gastroenterol Nutr 1993;17(2):145-52.
24. Driscoll, D; **"The influence of medium-chain triglycerides on the stability of all-in-one formulations"**; Int J Pharm 2002;240(1-2):1-10.
25. Tantibhedhyangkul, P; Hashim, S; **"Medium-chain triglyceride feeding in premature infants: effects on fat and nitrogen absorption"**; Pediatrics 1975,55(3):359-70.
26. Tantibhedhyangkul, P; Hashim, S; **"Medium-chain triglyceride feeding in premature infants: effects on calcium and magnesium absorption"**; Pediatrics 1978,61(4):537-45.
27. Sulkers, E; Lafeber, H; Degenhart, H; Lindemans, J; Sauer, P; **"Comparison of two preterm formulas with or without addition of medium-chain triglycerides (MCTs). II: Effects on mineral balance"**; J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;15(1):42-7.
28. Sulkers, JE; Von Goudoever, B; Leunisse, C; Wattimena, L; Sauer, PJ; **"Comparison of two preterm formulas with or without addition of medium-chain triglycerides (MCTs). I: Effects on nitrogen and fat balance and body composition changes."**; J Pediatr Gastroenterol Nutr 1992;15(1):34-41.
29. Tholstrup, T; et al; **"Effects of medium-chain fatty acids and oleic acid on blood lipids, lipoproteins, glucose, insulin, and lipid transfer protein activities."**; Am J Clin Nutr 2004,79(4):564-9.
30. Rowan, N; Anderson, J; **"Maltodextrin Stimulates Growth of Bacillus cereus and Synthesis of Diarrheal Enterotoxin in Infant Milk Formulae"**; Applied and Environmental Micro 1997;63(3):1182-1184.
31. Boehm, G; Lidestri, M; Casetta, P; Jelinek, J; Negretti, F; Stahl, B; Marini, A; **"Supplementation of a bovine milk formula with an oligosaccharide mixture increases counts of faecal bifidobacteria in preterm infants."**; Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002;86(3):F178-81.
32. Cavalli, C; Zoppi, G; **"Nutrition in the first months of life with a new formula containing maltodextrins and enriched with long-chain fatty acids"**; Pediatr Med Chir 1996;18(5):473-6.
33. Siberry, G; Iannone, R; **"Manual de pediatria del Harriet Lane"**; 15^a Ed. Ed. Mc Graw Hill Interamericana, México 2002; pp 116-117.
34. Ramos, R; **"Crecimiento físico"**; Bol Med Hosp Infant Mex 1987;44:418.
35. Ashworth, A; Millward, J; **"Catch-up growth in children"**; Nutr Rev 1986;44:157.
36. Heine, W; Zunft, J; Muller, B; et al; **"Lactose and protein absorption from breast milk and CWS's milk preparations and its influence on the intestinal flora: investigations on two infants an artificial anus"**; Acta Paediatr Scand 1977;66:699.
37. Fomon, J; **"Nutrition of normal infants. St. Louis:"**; Ed. Mosby 1993, pp 178.
38. Jaffe, G; **"Phytic acid in soybeans"**; J Am Oil Chem Soc 1981; 589:493.
39. Sinden, A; Dillard, L; Stutphen, L; **"Enteral nutrition"**; Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Ed Decker 1991, vol II:pp 1632.
40. Leleiko, S; Burke, P, Chao, C; **"Enteral nutrition"**; Pediatric gastrointestinal disease. Pathophysiology, diagnosis, management. Ed Saunders 1993, pp 1124.
41. Martínez, M; **"Requerimientos de ácidos grasos insaturados y desarrollo cerebral del niño"**; Nutrición Ed. Interamericana 1996, pp 23-38.
42. Mora, F; **"Soporte nutricional especial"**; Ed Panamericana 1992, pp 165.
43. Carlson, E; **"Lessons learned from randomizing infants to marine oil-supplemented formulas in nutrition trials"**; J Pediatr 1994;125(5)parte 2:S33.
44. Uauy, R; **"Are omega-3 fatty acids required for normal eye and brain development in the human?"**; J Pediatr Gastroenterol Nutr 1990;11:296.
45. Fomon, J; Nelson, E; **"Size and growth"**; Nutrition of normal infants, Ed Mosby – Year Book 1993, pp 36.
46. Reda, W; Benjamin, J; Rebello, M; Konop, R; Bhatia, J; Poth, M; Altschunler, S; **"Failure to Thrive"**; Pediatr Rev 1997;18(11):371-8.
47. Forbes, B; **"Human body composition, growth, aging, nutrition, and activity"**; 7th Ed. Lea & Febiger 1988, pp 533.

48. Bustos, E; Jiménez, A; "Estado de choque"; Urgencias en Pediatría; Ed. Mc Graw Hill, 5ª ed., México 2002; pp 61-87
49. Valencia, G; et al; "Clasificación y evaluación de la Madurez del Recién Nacido"; Neonatología; Ed. Mc Graw Hill Interamericana, México 1996; pp 211.

*** Producción Científica :**

- Guevara GL, González GA. "El uso de los inhibidores de la bomba de protones y sus efectos adversos". **Memorias de Médica Sur 1999:95-100**
- González GA, Hernández JA, Casanueva SE. Estudio de asociación entre los factores de riesgo maternos y neonatales para el desarrollo de taquipnea transitoria del recién nacido (estudio Clinimétrico). *Rev Invest Med Sur Mex* **2009;16(3):131-136**
- Soto J; Garrido M; González Garay A; "Estudio de asociación entre los factores de riesgo para el desarrollo de lesiones coronarias en la enfermedad de Kawasaki", en el Acta Pediátrica de México, **2009;30(6):331-6.**
- González Garay A; "Actualidades de la Taquipnea Transitoria del Recién Nacido", en el Acta Pediátrica de México, **2011;32(2):128-9**
- González GA, Reveiz L, Velasco HL, Solís GC. Ambroxol for women at risk of preterm birth for preventing neonatal respiratory distress syndrome. **Cochrane Database of Systematic Review, Issue 3, 2012**
- Monroy Santoyo, Ibarra Gonzalez, Fernandez Lainez, Greenawalt Rodriguez, Chacon Rey, Calzada Leon, Vela Amieva; "Higher incidence of thyroid agenesis in Mexican newborns with congenital hypothyroidism associated with birth defects", Colaborador **Early Hum Dev, 2011, doi:10.1016/j.earlhumdev.2011.07.009**
- Rocio Cardenas, Liliana Velasco-Hidalgo, Rosalba Bellido-Magaña, Roberto Rivera-Luna, Alejandro González-Garay ; "Clinical characteristics and survival in pediatric patients with diagnosis of Parameningeal Rhabdomyosarcoma at the National Institute of Pediatrics (INP) . México", en *Pediatric Blood & Cancer*, **2011;57(5):792.**
- Rocio Cardenas, Liliana Velasco-Hidalgo, Roberto Rivera-Luna, Alejandro González-Garay "Treatment and survival in mexican pediatric patients with diagnosis of Rhabdomyosarcoma in the National Institute of Pediatrics", en *Pediatric Blood & Cancer*, **2011;57(5):875.**
- Rocio Cardenas, Liliana Velasco-Hidalgo, Jociela Domínguez-Sanchez, Roberto Rivera-Luna, Alejandro González-Garay "Descriptive study of clinical characteristics and overall survival in patients with diffuse large B cell (DLBC) Non-Hodgkins Lymphoma (NHL) at the National Institute of Pediatrics (INP)", en *Pediatric Blood & Cancer*, **2011;57(5):875.**