

**Beca de Investigación**  
**“Ramón Carillo - Arturo Oñativia” a nivel Hospitalario.**  
**Beca de Perfeccionamiento**  
**Informe Final- Mayo de 2006**

**Lugar de realización:** Servicio de Neonatología - Hospital Materno Infantil “Ramón Sarda” - Ciudad de Buenos Aires - República Argentina -

**Director del Proyecto:** Dr. A. Miguel Larguía.

**Becario:** Dr. Gastón Pablo Pérez.

**Jefe de Servicio:** Dr. Claudio Solana.

**Titulo: Evaluación del crecimiento y neurodesarrollo a los 12 meses de edad gestacional corregida en una población de recién nacidos prematuros, menores de 32 semanas que recibieron en forma randomizada una intervención nutricional precoz e intensiva o un programa de nutrición habitual.**

**Resumen:**

El periodo neonatal es crucial para el desarrollo futuro. Es un periodo crítico y lo que en él suceda tendrá un impacto sobre el crecimiento y neurodesarrollo todo a lo largo de la vida del paciente.

Se han demostrado las consecuencias negativas que tiene la desnutrición sobre la salud, desarrollo psicomotor, y cognitivo.

Existe escasa información derivada de ensayos clínicos controlados y randomizados que evalúen el impacto a largo plazo de intervenciones nutricionales en el periodo neonatal.

Una intervención nutricional enteral y parenteral precoz e intensiva sobrepasando las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría durante el periodo neonatal, en éste Hospital, permitió un mejor

crecimiento postnatal en condiciones seguras, en comparación con un programa de nutrición habitual.

Objetivo: evaluar el crecimiento y neurodesarrollo al año de edad gestacional corregida de recién nacidos prematuros que recibieron durante el periodo neonatal una intervención nutricional diseñada para evitar los déficit calórico-proteico comparándolo con una intervención nutricional habitual

Material y métodos: estudio de cohorte.

Población: recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional.

Puntos finales: fallo del crecimiento posnatal al año de edad corregida ( peso corporal menor al percentilo 10) y desarrollo psicomotor valorado a través de la Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor de Rodríguez y col.

La transición de la vida fetal a la extrauterina debiera realizarse con una mínima o ninguna interrupción del crecimiento o del neurodesarrollo, para ello es imprescindible la continuidad en el paso de nutrientes al feto/recién nacido en una etapa donde tanto el crecimiento como el neurodesarrollo son vulnerables.

La meta de nuestra intervención fue evitar esta interrupción y compensar los déficit en un periodo vulnerable para evitar las consecuencias negativas que tiene la desnutrición sobre la salud de esta población de alto riesgo biológico y social.

### **Justificación:**

El recién nacido prematuro de muy bajo peso requiere, para crecer adecuadamente, aportes nutricionales mayores que en cualquier otro momento de su vida.

La inadecuada nutrición en períodos tempranos de la vida tiene un impacto negativo en el neurodesarrollo. Entre otros efectos desfavorables, puede determinar una disminución del número de células cerebrales.

En un estudio que realizamos en nuestro Hospital, con el apoyo de la Beca “Ramón Carrillo-Arturo Oñativia” del Ministerio de Salud de la Nación, logramos disminuir el retardo de crecimiento extrauterino del 73 al 53%  $p=0.016$ .y mayor crecimiento del perímetro cefálico (pacientes con perímetro cefálico menor al percentilo 3) 11% en el grupo tratado vs. 21% en el grupo control  $p=0.01$  en una cohorte prospectiva de 117 prematuros con edad gestacional de 30 semanas, peso de nacimiento de 1.245 gramos comparado con un grupo control histórico de similares características. El seguimiento de estos pacientes durante el primer año de vida con el apoyo de la Beca “Ramón Carrillo-Arturo Oñativia” del Ministerio de Salud de la Nación, evidenció un aumento significativo en la evaluación de su desarrollo psicomotor. Cociente de desarrollo 0.13 mayor en el grupo tratado (1.02 vs. 0.89 IC 95%:0.049-0.0224). disminuyendo el retraso psicomotor del 33% en el grupo control al 16 % en el grupo tratado. Si bien la disminución de la desnutrición y la mejoría en el coeficiente de desarrollo fueron estadísticamente significativas, un 53% de desnutrición postnatal y 16% de pacientes con retraso psicomotor continúan siendo cifras alarmantes , lo que nos llevó a diseñar una nueva intervención en forma randomizada para evaluar el impacto sobre el crecimiento de un programa nutricional en el cual se repusieron los déficit calóricos-proteicos durante el primer mes de vida, sobrepasando las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría.

El objetivo de este estudio es evaluar el crecimiento y neurodesarrollo al año de vida de RNMBP al nacer, sometidos en forma randomizada a un protocolo de intervención nutricional diseñado para reponer los déficit durante el periodo neonatal, comparándolo con un programa de nutrición habitual, seguido de un programa de alimentación enteral con leche humana fortificada o fórmula para prematuros cuando la primera no se

hallase disponible, que asegure llegar a los dos meses de vida sin déficit calórico-proteico.

### **Diseño y metodología del estudio:**

Estudio de cohorte que incluye a todos los pacientes de una población que recibieron una u otra forma de intervención nutricional.

### **Material y métodos**

**Criterios de inclusión:** Fueron incluidos consecutivamente todos los recién nacidos prematuros entre 25 y 32 semanas de edad gestacional y 680 a 1.600 g de peso de nacimiento, nacidos en la Maternidad Ramón Sarda que cumplieron su primer año de edad corregida entre el 1 de agosto de 2005 y el 31 julio de 2006 y que fueron asignados previo consentimiento informado de los padres a dos grupos, grupo tratado (Nutrición intensiva) y grupo control (Nutrición habitual) mediante aleatorización por sobre cerrado.

La muestra estimada de paciente es de aproximadamente 75 pacientes al cabo del período de estudio.

**Criterios de exclusión:** Pacientes con malformaciones congénitas mayores, infecciones intrauterinas severas, derivados por patologías quirúrgicas y no recuperados para el programa de seguimiento, presencia de déficits neurosensoriales graves o de secuelas neurológicas graves.

### **Practica Nutricional Habitual:**

1)NUTRICIÓN ENTERAL: Se inició precozmente la inducción de maduración intestinal con calostro o fórmula para prematuros incrementándose 10ml/kg/día dividido en 12 tomas por día hasta los 7 días, luego 15 a 20 ml/kg/día.

Una vez alcanzados los aportes enterales de 75 ml/k/día, en los pacientes alimentados con leche humana, se comenzó a fortificar la misma con fortificador para leche humana calculando el aporte de nutrientes según especificación del fabricante.

2) ALIMENTACIÓN PARENTERAL: Consistió en la administración de glucosa y aminoácidos desde el nacimiento, y lípidos desde las 24 hs de vida.

El aporte de aminoácidos comenzó a 1.5 g/k/día desde el primer día, y se incrementó 0.5 g/k./día hasta llegar a 4 g/kg/día.

La administración de lípidos comenzó el segundo día, a 0.5 g/kg de intralípidos al 20% y se incrementó 0,5 g./k./día hasta los 3,5 g./k./día.

La alimentación parenteral se mantuvo hasta lograr un aporte de 80 Kcal/k./día por vía enteral. El aporte enteral máximo mientras este el paciente con sonda nasogástrica (SNG) fué de 180 ml/k.

### **Practica Nutricional Intensiva:**

- 1) LA NUTRICIÓN ENTERAL: Se manejó de la forma habitual, dado que la practica de la maternidad es inicio precoz de la inducción a la maduración intestinal, una practica segura y beneficiosa como fue demostrado en estudios previos, con una media de inicio de la misma 2.2 días.

Los aportes se progresaron diariamente según tolerancia hasta 200 ml/K/día, hasta que los pacientes empezaron a alimentarse por succión, donde tomaron pecho más complemento a libre demanda de fórmula de prematuros.

2) ALIMENTACIÓN PARENTERAL: Se comenzó con un flujo de glucosa de 6 mg/k/min.

El aporte de aminoácidos comenzó a 3 g/k/día desde el primer día, y se incrementó 0,5 g/k./día hasta llegar a 4.8 g/kg/día totales.

Los lípidos comenzaron en las primeras 24 hs de vida a 1 g/kg de lípidos al 20% y se incrementaron 1 g./k./día. hasta los 3,5 g./k./día totales.

El aporte proteico no superó los 4.8 g/k/día ; al lograr un aporte de 100 calorías enterales aproximadamente 140 ml/k/día se suspendió la parenteral.

Los déficits acumulados hasta el día 28 de vida , en el grupo asignado a nutrición intensiva se repusieron en los 28 días siguientes.

**Variables:**

**Variable dependiente:** Neurodesarrollo y crecimiento al año de edad gestacional corregida.

**Variable independiente:** Tipo de nutrición aplicada.

**Variables de interés:**

Neonatales:

Edad gestacional.

Peso de nacimiento.

Perímetro cefálico al nacimiento.

Talla al nacimiento.

Sexo.

Gemelaridad.

Bajo peso para la edad gestacional.

Corticoides maternos.

Score de CRIB.

Síndrome de distress respiratorio.

Uso de surfactante.

Requerimientos de oxígeno a los 28 días de vida. Requerimientos de oxígeno a las 36 semanas.

Ductus arterioso permeable.

Enterocolitis necrotizante.

Hemorragia intraventricular.

Hidrocefalia.

Leucomalacia periventricular.

Días de Asistencia Respiratoria Mecánica.

Días totales de oxígeno.

Retinopatía del prematuro.

Insuficiencia renal.

Socio-demográficas:

Edad materna.

Nivel de educación de la madre.

NBI: necesidades básicas insatisfechas.

Número de hijos.

**Controles clínicos**

Se registró de perímetro cefálico semanal hasta el alta, a las 40 semanas, 4, 8 y 12 meses de edad gestacional corregida.

Se registró talla hasta el alta, a las 40 semanas, a los 4, 8 y 12 meses de edad gestacional corregida.

Peso diario hasta el alta, a las 40 semanas, a los 4, 8 y 12 meses de edad gestacional corregida.

El peso fue evaluado según las tablas de crecimiento de la Maternidad Sardá y la talla y el perímetro cefálico según las tablas de Lejarraga y Fustiñana.

Aporte calórico diario, en calorías totales y no proteicas.

Aporte proteico diario. Déficit calórico diario y acumulado.

Déficit proteico diario y acumulado

Tipo y volumen de alimentación enteral.

### **Variables durante el seguimiento:**

Se registró durante el seguimiento persistencia de alimentación a pecho, las reinternaciones y sus causas. Se registró la incidencia de hipoacusias severas (que requieran equipamiento), de disminución visual severa y secuelas neurológicas graves (exámen neurológico francamente anormal al año).

### **Evaluación del neurodesarrollo:**

La evaluación del neurodesarrollo fué realizada por un operador entrenado que desconocía el grupo al que fue asignado cada paciente.

Se realizó la Escala de Evaluación del Desarrollo Psicomotor (EEDP) de Rodríguez y col. a la edad media corregida de un año. Se determinó un valor absoluto de Cociente de Desarrollo, y se agrupó en normales ( $CD > 0.84$ ), en riesgo ( $CD$  entre 0.70 y 0.84) y en retraso ( $CD < 0.70$ ).

### **Evaluación del crecimiento:**

Se registró peso al nacer y luego diariamente, hasta los 28 días de vida. Posteriormente en forma semanal hasta las 40 semanas de edad postconcepcional. Se calcularon los respectivos Score Z de acuerdo a las tablas de crecimiento intrauterino de la Maternidad Sardá(15). La talla y el perímetro cefálico se evaluaron al nacer y semanalmente hasta las 40 semanas de edad postconcepcional.

Desde las 40 semanas se evaluó periódicamente peso, talla, y perímetro cefálico durante los controles clínicos, considerando para este análisis los registros correspondientes a los 4, 8 y 12 meses de edad corregida. Para ello se utilizaron desde el nacimiento y durante el primer año de vida las tablas nacionales de crecimiento de la Sociedad Argentina de Pediatría, realizándose Scores de peso y talla.

### **Resultados:**

El número de niños BPEG al nacer es comparable en ambos grupos y su frecuencia entre 5 y 7 % esperable por tratarse de niños menores de 32 semanas.

No encontramos diferencias entre los grupos en cuanto a morbilidad.

La frecuencia de desnutrición a las 40 semanas es mayor a la descrita en estudios previos del mismo servicio en recién nacidos prematuros menores de 1500gr. de peso de nacimiento, esto puede ser debido a que existe una diferencia de 2 semanas en edad gestacional al nacimiento en estos niños y la incidencia de desnutrición postnatal es mayor a menor edad gestacional.

### Características demográficas

	Intensivo	Habitual	p valor
EGsem. mediana (mín.,máx.)	28.7(26-30)	28.2 (26-30)	
ns			
PN gr.mediana (mín., máx)	1.139 (710-1670)	1140 (690-1690)	ns
Sexo masculino (n)	9	4	
ns			

EG,edad gestacional; PN, peso de nacimiento.

### Características clínicas

	Intensivo	Habitual	p valor
BPEG (<pc10) (%)	5,3 %	7 %	ns
O <sub>2</sub> 28 días (%)	22 %	21 %	ns

DAP (%)	22 %	57 %	ns
HIV>GII (%)	6.25 %		14.2 %
ns			
LPV (%)	0%	7.1%	ns
NEC (%)	5.5 %	0%	ns
ROP severa (%)	0%	0%	ns

---

DAP, ductus arterioso permeable; NEC, enterocolitis necrotizante; HIV>GII, hemorragia intraventricular mayor de grado II; LPV, leucomalasia periventricular; ROP severo, retinopatía del prematuro.

### Tratamiento nutricional

	Intensivo	Habitual	p
valor			
<hr/>			
Comienzo NPT (días de vida)			
Mediana (mín.,máx.)	2 (0-3)	2 (0-3)	
ns			
Días de NPT mediana (mín.,máx.)	10.5 (7-40)	9 (2-34)	
ns			
Días de ayuno mediana (mín.,máx.)	1.5 (0-19)	2 (0-16)	
ns			
Inicio de alimentación enteral (días de vida)			
Mediana (mín., máx.)	2 (1-6)	2 (1-9)	
ns			
Alcanza 120 cal. Enterales (días de vida)			

Mediana (mín.,máx.)	14.5 (8-33)	17 (10-30)
ns		

---

NPT, nutrición parenteral total

### Tolerancia

	Intensivo	Habitual	p valor
Hipertrigliceridemia n (%)			
>150 mg/dl	5.5%	21.4%	
ns			
>200 mg/dl	5.5%	0%	
ns			
Hiperglucemia n (%)	27.7%		28.5%
ns			
Acidosis metabólica n (%)			
BIC <15 n (%)	72%		28.5%
ns			
EB < -10 n (%)	38.9%		42.8%
ns			
BIC <15 y EB < -10	33.3%		14.3%
ns			

---

Hipertrigliceridemia dosaje de triglicéridos sin suspensión de la infusión.

Hiperglucemia: valores de glucosa mayores de 150 mg/dl.

Acidosis metabólica BIC: Bicarbonato EB: Exceso de base.

La frecuencia de hipertrigliceridemia no fue mayor a la descrita en la bibliografía considerando que el dosaje de triglicéridos es sin suspensión de la infusión. La frecuencia de hiperglucemia fue similar en ambos grupos.

### Aportes y deficits

	Intensivo	Habitual	n
Sumatoria aportes calóricos.			
SEMANA 1 Cal (DS)	525 (76)	456 (81)	
<b>0.02</b>			
SEMANA 2 Cal (DS)	797 (88)	759 (65)	ns
SEMANA 3 Cal (DS)	848 (181)	807 (144)	ns
SEMANA 4 Cal (DS)	857 (172)	840 (177)	ns
Sumatoria de aportes proteicos			
SEMANA 1 (DS)	19 (2.7)	17 (3.1)	ns
SEMANA 2 (DS)	24 (3.2)	22 (3.6)	ns
SEMANA 3 (DS)	24 (5.8)	22 (5)	
ns			
SEMANA 4 (DS)	24 (6.4)	23 (6.9)	ns
Deficit semanal calorías			
SEMANA 1 (DS)	-314 (75)	- 383 (81)	
<b>0.023</b>			
SEMANA 2 (DS)	-357 (146)	- 469 (117)	
<b>0.039</b>			
SEMANA 3 (DS)	-348 (273)	- 496 (217)	
ns			
SEMANA 4 (DS)	-348 (349)	- 495 (326)	
ns			
Deficit semanal de proteínas			
SEMANA 1 (DS)	-4.9 (2.7)	-7 (3.1)	
ns			

SEMANA 2 (DS)	-5.4 (4.6)	-8.6 (4)	
ns			
SEMANA 3 (DS)	-5.6 (8.8)	-10.3 (7.7)	
ns			
SEMANA 4 (DS)	-6 (13.4)	-10.8 (12.1)	
ns			
Líquidos sumatoria por semana			
SEMANA 1 (DS)	770 (107)	754 (63)	ns
SEMANA 2 (DS)	1004 (85)	1004 (105)	
ns			
SEMANA 3 (DS)	1088 (192)	1021 (185)	
ns			
SEMANA 4 (DS)	1075 (205)	1083 (171)	
ns			

Se presentan los aportes calóricos y los deficit en forma semanal: el grupo intensivo recibió más calorías en la primer semana y se observan déficits menores en las 2 primeras semanas, sin diferencias significativas en el aporte de líquidos; la media semanal de aportes de líquidos está dentro de lo recomendado ya que el exceso del mismo por vía endovenosa se relaciona con mayor incidencia de ductus y displasia broncopulmonar.

### **Resultantes**

	Intensivo	Habitual	p valor
Resultante principal			
RCEU (%)	53%	89%	
ns			

Peso 40sem.			
mediana (mín.,máx.)	2.960 (2.290-3870)	2.710 (2470-3650)	
ns			
Talla a las 40 s media (DS)	47 (2.4)	47.1 (2.2)	
ns			
PC 40sem (cm) media (DS)	35.4 (1)	35 (0.7)	
ns			
Día de déficit cero de proteínas			
mediana (mín.,máx.)	34 (14-104)	66 (14-106)	
.022*			
Día de déficit cero de calorías			
mediana (mín./máx.)	44 (22-104)	51 (14-106)	
0.04*			
Déficit calórico a los 28 días			
mediana (min/max)	-327 (-942/188)	-475 (-1100 /110)	
ns			
Déficit Proteico a los 28 días			
mediana (min/max)	-5.7 (-28 /11.9)	-9.2 (-39/9.5)	
ns			
Déficit calórico a los 56 días			
mediana (min/max)	86.5 (-745/104)	-261 (-1101 / 110)	
ns			
Déficit Proteico a los 56 días			
mediana (min/max)	11.3 (-35 / 47)	2.2 (-62/30)	
ns			
Lactancia Materna al alta (%)	94%	90%	
ns			

\*Mann Whitney (suma de rangos)

**El grupo de seguimiento** de este proyecto lo conformaron 66 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y que fueron randomizados hacia una u otra rama, siendo 36 incluidos en protocolo intensivo y 30 en protocolo habitual. Fueron incluidos desde el 1 de junio de 2004 al 31 julio de 2005, comenzando la evaluación del crecimiento y neurodesarrollo a partir del 1 de agosto de 2005.

Dicha evaluación aun continua en curso , dado que no han llegado a cumplir el primer año de edad gestacional corregida el total de los pacientes mencionados.

Con el objetivo de realizar el informe final de la beca se realizó un corte dentro del estudio el día 30 de abril de 2006 donde reclutamos un total de 47 pacientes que cumplieron el año de edad gestacional corregida, siendo 24 del grupo de intervención habitual y 23 del grupo de intervención intensiva.

Analizando ambos grupos por separado vemos que en el grupo de intervención intensiva fallecieron 3 pacientes durante el seguimiento(13%) y desertaron durante el primer año de evaluación 5 pacientes (21.7%). En el grupo habitual fallecieron 2 pacientes(8.3%) y desertaron durante el seguimiento 5 pacientes(20.8%).

Como se observa, a pesar de la ardua tarea cotidiana realizada por el personal de Servicio Social de Hospital, no hemos podido disminuir las cifras de deserción de años anteriores, entendiendo que dicho resultado es influido por la situación social de nuestros pacientes y lo dificultoso que les resulta el acercarse a la atención, conociendo los beneficios que esto les reporta.

## **Evaluación del crecimiento en el primer año de edad corregida**

	Intensivo
Habitual	(n=15)
(n=17)	
PN (grs.)(media- DS)	1.130(0.27)
1.140(0.29)	
Peso 36 sem (media-DS)	2.170(0.40)
1.940(0.29)	
Peso 4 mes (media-DS)	5.973(885.2)
6.580(819)	
Peso 8 mes (media-DS)	7.376(1.085)
8.270(1184)	
Peso 1 año( media-DS)	8.386(1.132)
9.317(1646)	
Talla 4 mes(cm)(media-DS)	60.04(3.38)
62.1(2.43)	
Talla 8 mes(media-DS)	66.81(3.86)
68.15(2.86)	
Talla 1 año(media-DS)	71.59(3.12)
73.5(3.30)	
PC 4 mes(cm)(media-DS)	42.05(1.31)
42.83(1.65)	
PC 8 mes(media-DS)	45.2(1.28)
45.4(1.28)	
PC 1 año(media-DS)	46.5(1.27)
47.1(1.23)	

PN: peso de nacimiento.

DS: desvio standart

PC: perímetro cefálico

## Evaluación del neurodesarrollo en el primer año de edad corregida

	Habitual	Intensivo
	(n=17)	(n=15)
CD normal (media-DS)	0.91(0.09)	0.88(0.14)
CD normal(%)	79	77
CD riesgo-retraso(%)	21	23
Hipoacusia severa	0	0
Retaso madurativo severo	0	1

---

CD: coeficiente de desarrollo.

DS: desvio Standard

**Conclusión:** La implementación de un protocolo de intervención nutricional precoz e intensivo en una población de recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional, no mostró diferencias significativas en peso , talla y perímetro cefálico a las 40 semanas ni al año de edad gestacional corregida, así como tampoco sobre

el neurodesarrollo en dichas edades gestacionales. Resta evaluar 19 pacientes actualmente en seguimiento, por no haber cumplido el año de edad gestacional corregida al momento de la presentación de este informe.