

OR 1014

Beneficios a corto, medio y largo plazo de la ingesta de leche humana en recién nacidos de muy bajo peso

Short, medium and long-term benefits of human milk intake in very-low-birth-weight infants

Bibiana China Jimémez^{1,2}, Yumana Awad Parada³, Antonio Villarino Marín^{2,4} y Miguel Sáenz de Pipaón Marcos^{1,5,6}

Servicios de ¹Neonatología y ³Cirugía Pediátrica. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ²Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ⁴Nutrición Humana y Dietética. Departamento de Enfermería. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. ⁵Instituto de Salud Carlos III. Red de Salud Materno Infantil y Desarrollo-SAMID. Madrid. ⁶Departamento de Pediatría. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

Recibido: 01/02/2017

Aceptado: 13/03/2017

Correspondencia: Miguel Sáenz de Pipaón Marcos. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid
e-mail: miguel.saenz@salud.madrid.org

DOI: 10.20960/nh.1014

RESUMEN

Introducción: el objetivo del presente estudio es evaluar el efecto de la alimentación con leche materna durante las primeras semanas de vida en los recién nacidos de muy bajo peso sobre: la ganancia ponderal en el momento del alta, la duración de la estancia hospitalaria, la edad posmenstrual al alta y el estado nutricional, el crecimiento y el neurodesarrollo a los dos y cinco años.

Material y métodos: estudio longitudinal de recién nacidos de muy bajo peso al nacer (< 1.500 gramos), ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del

Hospital Universitario La Paz del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2009, cuyo seguimiento se está realizando en la consulta de Neonatología y sus padres aceptaron realizar un estudio antropométrico más exhaustivo a los cinco años, teniendo en cuenta la ingesta al alta de leche materna exclusiva, leche de fórmula o mixta. Se evaluaron la estancia hospitalaria y la antropometría al alta. A los dos años de edad se recogieron datos antropométricos (peso, talla y perímetro cefálico) y se realizó valoración del neurodesarrollo según la escala de Bayley II de desarrollo infantil. Los datos a los cinco años fueron recogidos prospectivamente. Se realizaron medidas de peso, talla y perímetro cefálico, perímetros de cintura, cadera, brazo relajado y contraído, muslo y pierna media, pliegues bicipitales, tricipital, subescapular, suprailíaco y pierna. Para los pacientes mayores de cinco años, se utilizó la batería de evaluación de Kaufman para niños. El efecto de la ingesta de leche materna en las variables de interés se investigó usando un análisis multivariante corrigiendo por edad gestacional y peso de recién nacido.

Resultados: ciento cincuenta y dos niños fueron dados de alta: leche materna exclusiva (59), leche de fórmula (55) o mixta (38). A 61 de ellos se les realizó un seguimiento más exhaustivo. La ingesta de leche materna durante el primer ingreso disminuye la estancia hospitalaria inicial, y se asocia con mayor perímetro cefálico a los dos y a los cinco años y mejor puntuación en el área cognitiva global y verbal a los cinco años.

Conclusiones: nuestros resultados sugieren que la alimentación con leche de la propia madre durante el ingreso inicial debe ser fomentada porque puede mejorar el neurodesarrollo a los cinco años de edad.

Palabras clave: Leche humana. Fórmula para prematuros. Neurodesarrollo. Crecimiento. Muy bajo peso al nacimiento.

ABSTRACT

Introduction: The aim of the present study is to evaluate the effect of human milk feeding during the first weeks of life in very low birth weight infants on weight gain at discharge, length of hospitalization, postmenstrual age at discharge and nutritional assessment, growth and neurodevelopment at two and five years.

Material and methods: Longitudinal study of very-low-birth-weight infants (< 1,500 grams) admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of La Paz University Hospital, from January 1st 2009 to December 31st 2009, followed in the follow-up clinic. Their parents agreed to perform a more exhaustive anthropometric study at five years, classified according to the type of feeding at the time of discharge (exclusive human milk, formula milk or mixed). Initial hospital duration and anthropometry at discharge were evaluated. At two years of age, anthropometric data (weight, height and head circumference) were collected and neurodevelopment was assessed according to the Bayley scale of child development. Data at five years were collected prospectively. Measurements of weight, height and head circumference, waist circumference, hip, relaxed and contracted arm, thigh and middle leg, bicipital, triceps, subscapular, supriliac and leg skin folds were performed. For patients older than five years, the Kaufman test battery for children was used. The effect of human milk on the variables of interest was investigated using a multivariate analysis correcting for gestational age and weight at birth.

Results: one hundred and fifty-two infants born in 2009 were discharged from our unit: exclusive breast milk (59), formula (55) or mixed milk (38). More detailed follow-up was carried out for 61 of them. Human milk during the first admission decreases the initial hospital stay, and is associated with a higher head circumference at two and five years, and a better score in the global and verbal cognitive area at five years.

Conclusions: Our results suggest that maternal milk feeding during initial admission should be encouraged because it can improve neurodevelopment at five years of age.

Key words: Human milk. Preterm formula. Neurodevelopment. Growth. Very-low-birth-weight.

INTRODUCCIÓN

Avances recientes en el cuidado perinatal han resultado en mejoras de la supervivencia de los recién nacidos de muy bajo peso (MBP, < 1.500 g). La lactancia materna exclusiva está recomendada universalmente como beneficiosa para la salud y el bienestar de todos los lactantes, particularmente en países en vías de desarrollo. Los recién nacidos prematuros de MBP nacen en un periodo de desarrollo de los distintos

órganos y presentan riesgo de deficiencia de nutrientes esenciales y factores tróficos para el crecimiento y función del sistema nervioso. Los beneficios de la alimentación con leche materna (LM) sobre la incidencia de enterocolitis, retinopatía de la prematuridad y displasia broncopulmonar son conocidos (1). El recién nacido prematuro de MBP tiene alto riesgo de fracaso de crecimiento y comorbilidades que resultan en retraso en el neurodesarrollo y menor rendimiento académico (2). La LM contiene nutrientes críticos, como los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, y posiblemente factores neurotróficos que podrían beneficiar teóricamente el cerebro menos desarrollado de los recién nacidos prematuros, particularmente en aquellos de MBP.

Los estudios hasta la fecha tienen limitaciones significativas, aunque los datos sugieren un posible efecto protector de la alimentación con LM de la propia madre durante cortos periodos de tiempo sobre el neurodesarrollo, dependiente del volumen y la duración (3). El efecto de la alimentación con leche materna exclusiva, de la propia madre, a largo plazo ha sido escasamente estudiado. El objetivo del presente estudio es evaluar el efecto de la alimentación con leche humana durante las primeras semanas de vida en los recién nacidos prematuros sobre: la ganancia ponderal en el momento del alta, la duración de la estancia hospitalaria, la edad posmenstrual al alta y el estado nutricional, crecimiento y neurodesarrollo a los dos y cinco años.

MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra de estudio

La muestra de estudio incluye a todos los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (< 1.500 g) ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario La Paz, Madrid (España), del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2009, y cuyo seguimiento se está realizando en la consulta de Neonatología, teniendo en cuenta la ingesta al alta de leche materna exclusiva de la propia madre, leche de fórmula o mixta. Se incluyeron en el estudio aquellos recién nacidos prematuros con peso al nacer menor de 1.500 g, que fueron seguidos en la consulta de Neonatología, y cuyos progenitores aceptaron realizar un estudio antropométrico más exhaustivo a los cinco años. Como criterios de exclusión se tuvo en cuenta que los recién nacidos no

presentasen enfermedades genéticas, cromosomopatías, malformaciones mayores, historias clínicas incompletas o fallecimiento en los primeros siete días de vida.

Protocolo nutricional

Se han seguido las recomendaciones internacionales en la nutrición temprana, comenzando nutrición parenteral de forma inmediata al nacimiento. Tan pronto como fue posible, los bebés comenzaron la lactancia materna. En caso de no poder utilizar leche materna, se elige una fórmula artificial según peso, edad gestacional, edad posmenstrual y patología del paciente. En nuestro caso, se utiliza fórmula de prematuros al 16%.

En el protocolo de Nutrición del Recién Nacido Prematuro de nuestra unidad, está indicada la fortificación de la leche materna en recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional alimentados con lactancia materna exclusiva. Se inicia siempre que se haya alcanzado 100 ml/kg/día de nutrición enteral, y continúa al menos hasta el alta. El objetivo es prevenir el déficit proteico, de calcio, fósforo y sodio de la leche materna madura (Tabla I).

La alimentación complementaria comienza a los 4-5 meses de edad corregida. La suplementación con vitamina D y hierro comienza a las dos o tres semanas de vida. La mineralización ósea requiere de aportes adecuados de nutrientes, entre otros, vitamina D. En nuestra unidad se aportan 400-800 UI/día de vitamina D, tanto a los pacientes alimentados con LM como a aquellos alimentados con fórmula. El hierro es un micronutriente elemental, por lo que debe ser administrado de forma exógena. El suplemento de hierro se realiza a través de ferroglicina sulfato 170 mg/ml, y la dosis administrada en nuestro servicio es de 2-4 mg/kg/día en 1-2 dosis (máximo 15 mg/día).

Evaluación del crecimiento

Enfermeras entrenadas midieron peso, longitud, perímetro cefálico e índice ponderal (g/cm^3) a los lactantes en el hospital al nacer y al alta, y peso, longitud, perímetro cefálico e índice de masa corporal (kg/m^2) a los dos años de edad corregida. Las puntuaciones de *Z-score* se calcularon en base a las gráficas neonatales antropométricas de Fenton de 2013 para el nacimiento y el alta (4). A los dos años de

edad corregida y cinco años se calcularon las puntuaciones Z de peso, talla y perímetro cefálico con el uso de las tablas de crecimiento de la OMS de 20065. A los cinco años, dos investigadoras del estudio previamente entrenadas para el examen antropométrico midieron, además de peso, talla y perímetro cefálico, los perímetros de cintura, cadera, brazo relajado y contraído, muslo y pierna media, así como pliegues bicipital, tricipital, subescapular, suprailiaco y pierna. Para el cálculo de la puntuación Z de perímetros y pliegues se hizo uso del Estudio enKid de 2002, un estudio español de carácter transversal realizado en niños y adolescentes de entre dos y 24 años (6-8). A partir de estos datos se pudo calcular la densidad corporal, el porcentaje de grasa corporal, el índice de Waterlow para peso y talla y el índice nutricional de Shukla. Cabe añadir que en todas las valoraciones (nacimiento, alta, dos y cinco años) se calculó el índice de masa corporal en dicho momento.

Evaluación del neurodesarrollo y resultado cognitivo

Un psicólogo acreditado, y siempre la misma persona, realizó la valoración del neurodesarrollo según la escala de Bayley a los dos años (9). A la edad de cinco años, se utilizó la batería de evaluación de Kaufman para niños para evaluar el desarrollo cognitivo. Consta de cuatro subescalas que miden memoria visual y auditiva (procesamiento secuencial), percepción espacial y visual y razonamiento (procesamiento simultáneo), atención y capacidad de recordar (capacidad de aprendizaje) y habilidad para la toma de decisiones (planificación) (10). El psicólogo, además de aportar la puntuación de las distintas escalas con valores numéricos, también clasificó a los niños en la inteligencia global, verbal y manipulativa con respecto a la media para su edad (muy bajo, bajo, medio-bajo, medio, medio-alto, alto y muy alto).

Variables socioculturales

Bien es sabido que en el neurodesarrollo influyen variables socioculturales, ambientales y familiares. Es por ello que se tienen en cuenta dichas variables, clasificándolas según tipo de vivienda en medio urbano, semiurbano y rural; la raza-etnia atiende a blanco/caucasiano, latinoamericano, negro/de color, asiático o árabe. En cuanto a los estudios, tanto de la madre como del padre, la clasificación fue: sin

estudios, estudios terminados antes de los 15 años, estudios realizados hasta los 15-16 años, estudios posteriores sin ser universitarios, estudios universitarios. En relación al trabajo:

- Parado.
- Trabajador por cuenta ajena: profesional asalariado (que necesitan calificación reconocida).
- Trabajador por cuenta ajena: otros empleados con trabajo principalmente de oficina (secretario/os, etc.).
- Trabajador por cuenta ajena: otros empleados con trabajo fuera de oficinas (vendedores, etc.).
- Trabajador por cuenta ajena: mando intermedio.
- Trabajador por cuenta ajena: miembro de la dirección, responsable de cinco subordinados o menos.
- Trabajador por cuenta ajena: miembro de la dirección, responsable de seis subordinados o más.
- Trabajador por cuenta ajena: trabajador manual no cualificado (peones, obreros no cualificados).
- Trabajador por cuenta ajena: trabajador manual cualificado (maestros, oficiales).
- Trabajador autónomo.
- Jubilado/pensionista/rentista.
-

Procesamiento estadístico

En primer lugar, se realizó una descripción del número de niños incluidos en el estudio y su distribución por tipo de alimentación al alta. La edad gestacional en semanas se basa en el último periodo menstrual y ecografía del primer trimestre. A su vez, se realizó una descripción de las pérdidas durante el seguimiento. Se comprobó la representatividad de la muestra estudiada hasta los cinco años con la población diana. Se compararon las características antropométricas de los recién nacidos al nacimiento y al alta del Servicio de Neonatología en función de su nutrición durante el ingreso: lactancia materna exclusiva, mixta o fórmula adaptada. Así mismo, se evaluó el efecto del tipo de alimentación durante la estancia inicial sobre estancia hospitalaria, edad

gestacional al alta, peso (valor absoluto y velocidad de crecimiento), longitud (valor absoluto y velocidad de crecimiento), perímetro cefálico (valor absoluto y velocidad de crecimiento), índice de masa corporal a los dos y cinco años, perímetros de cintura, cadera, brazo relajado y contraído, muslo y pierna media, pliegues bicipital, tricipital, subescapular, suprailíaco y pierna a los cinco años, “*catch up*” (entendiéndolo como la recuperación de la curva de crecimiento: peso, longitud y perímetro cefálico), densidad corporal, porcentaje de grasa corporal, índice de Waterlow para peso y talla e índice nutricional de Shukla. A su vez, para cada uno de los parámetros de somatometría analizados se describió su relación respecto a las curvas de crecimiento de la población normal, utilizando las gráficas de crecimiento de Fenton, OMS y Estudio enKid, mediante el uso de la puntuación Z: la puntuación Z es el cociente entre la diferencia entre el valor medido y la media y la desviación estándar.

La estadística descriptiva incluye la media y la desviación estándar para las variables continuas y frecuencias para las variables categóricas. Se utilizó ANOVA para comparar las variables continuas de los tres grupos y se corrigió por el test de Bonferroni para comparaciones múltiples dos a dos. Para las variables en escala ordinal (clasificación de la inteligencia a los cinco años), se utilizó el test de Kruskal Wallis con corrección mediante el método de Dwass, Steel y Crichlow-Fligner para comparaciones múltiples dos a dos.

En todos los contrastes de hipótesis se utilizó un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. El programa utilizado para el análisis estadístico de los datos fue el SAS System 9.3 (SAS Institute, Cary, Carolina del Norte, Estados Unidos). El efecto de la ingesta de LM sobre los parámetros de interés se ajustó por la edad gestacional y peso al nacimiento utilizando un modelo de regresión múltiple.

Dada la influencia de las variables socioculturales familiares, y en particular la educación materna en el neurodesarrollo y la inteligencia de los niños nacidos prematuros, se compararon la vivienda familiar, la raza materna/paterna, los estudios maternos/pateros y el oficio materno/paterno entre los tres grupos: lactancia materna exclusiva, lactancia mixta y lactancia artificial.

Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario La Paz, en abril de 2015. Se obtuvo el consentimiento escrito de los padres o sus representantes, cumpliendo con los principios de bioética establecidos en las normativas de Helsinki.

RESULTADOS

De los 182 neonatos de muy bajo peso (peso al nacimiento inferior a 1.500 g) nacidos del 1 de enero de 2009 al 31 de diciembre de 2009 y dados de alta en el Hospital Universitario La Paz, Madrid, España, se incluyeron en el estudio 152 niños (de los cuales 30 fueron excluidos: 14 por ingresos breves, cinco por malformaciones congénitas, uno por fallecimiento a los 22 meses y diez por presentar historias incompletas) (Fig. 1). A 61 de ellos se les ha podido realizar un seguimiento más completo a largo plazo (similar a la población de referencia) (Tabla II).

Los niños que fueron dados de alta con lactancia materna exclusiva (LMe) o parcial (LMx) presentaron menor estancia hospitalaria que aquellos que recibieron lactancia artificial (LA) (LMe 55 ± 23 vs. LMx 56 ± 20 vs. LA 74 ± 38 días). En un análisis multivariante corrigiendo por edad gestacional y peso de recién nacido se mantienen las diferencias entre los grupos ($p = 0,048$). Los niños alimentados con leche materna exclusiva son dados de alta con menor edad posmenstrual que los alimentados con lactancia artificial (LMe $37,6 \pm 2,0$ vs. LA $38,9 \pm 3,2$ semanas, $p = 0,018$) (Tabla III).

El peso (2.628 ± 625 g) y la longitud ($45,1 \pm 3,1$ cm) al alta son mayores en los niños con lactancia artificial que en los alimentados con LMe (2.225 ± 269 g [$p < 0,001$] vs. $43,6 \pm 2,6$ cm [$p = 0,003$]). Los niños alimentados con LMx presentan menos peso al alta que aquellos alimentados con fórmula (2.335 ± 351 gramos, $p = 0,007$) (Tabla III). En cuanto al perímetro cefálico, no se detectan diferencias significativas al alta (LMe: $32,6 \pm 1,6$ cm; LMx: $32,7 \pm 1,4$ cm; LA: $33,2 \pm 1,9$ cm) (Tabla III).

No se han encontrado diferencias en las variables socioculturales familiares estudiadas: vivienda familiar, raza materna/paterna, estudios maternos/paternos y oficio materno/paterno.

Los niños exclusivamente alimentados con leche materna presentan mayor peso a los dos años (11.910 ± 2.148 g) que los niños alimentados con LA (10.915 ± 1.493 g), $p = 0,045$ (Tabla IV). A los dos años la puntuación Z del perímetro cefálico es mayor en los

niños que durante su ingreso inicial recibieron leche materna comparada con la de aquellos que recibieron solo fórmula (Tabla IV). A los cinco años, observamos mayor perímetro cefálico en los niños alimentados con lactancia materna exclusiva que en los alimentados con fórmula ($51 \pm 1,6$ cm vs. $49,9 \pm 1,9$ cm; $p = 0,037$) (Tabla IV). No existen diferencias significativas en composición corporal, medida por pliegues y perímetros, densidad corporal, porcentaje de grasa corporal, índice de Waterlow para peso y talla e índice nutricional en los tres grupos a los cinco años según la ingesta durante el ingreso (Tabla V).

Los datos de la evaluación del neurodesarrollo a los dos años y la inteligencia a los cinco años en función de la nutrición durante el ingreso se presentan en la tabla VI. No encontramos diferencias significativas en función de la alimentación precoz a los dos y a los cinco años. A los cinco años se clasificó a los niños globalmente y en la escala verbal y manipulativa según la puntuación del test que presentaban con respecto a la media para su edad (muy bajo, bajo, medio-bajo, medio, medio-alto, alto y muy alto) (Fig. 2). La distribución de niños en el nivel global y verbal es diferente según la alimentación durante el ingreso (test de Kruskal-Wallis, $p = 0,0162$ y $p = 0,0083$, respectivamente). El nivel de inteligencia global "bajo" aparece en un 24% en los alimentados con leche artificial, mientras que en los alimentados con leche materna exclusiva no aparecen sujetos con un nivel global "bajo". Por otro lado, un 5% de los alimentados con lactancia mixta presentan un nivel "bajo". Las comparaciones dos a dos permiten ver que la distribución es diferente en la escala verbal y global en los niños que recibieron exclusivamente leche materna frente a aquellos que recibieron fórmula. En el nivel verbal los alimentados con lactancia materna exclusiva al alta presentan un nivel "alto" en un 26% y los alimentados con lactancia artificial, en un 6%.

DISCUSIÓN

Para los niños a término, los beneficios de la leche materna en relación al neurodesarrollo y la función cognitiva presentan como limitación la falta de medición de posibles variables confusoras como la inteligencia materna u otros factores sociales y ambientales (11). La LM puede resultar en un mayor beneficio para el recién nacido prematuro. Este estudio asocia el consumo de leche materna, aunque no sea exclusiva,

con menor edad posmenstrual al alta, menor tiempo de estancia hospitalaria, así como con la mejora del crecimiento cerebral, medido por el perímetro cefálico, tanto a los dos como a los cinco años. Observamos similar función cognitiva a los cinco años, pero ninguno de los niños alimentados con LM exclusiva presentó nivel bajo de inteligencia y un porcentaje cercano al 40% presentó niveles de inteligencia medios altos, altos o muy altos, valores significativamente mayores que en los alimentados con fórmula, a pesar de presentar menor longitud al alta y de no encontrar diferencias a los dos años en neurodesarrollo. No encontramos menor crecimiento en los niños alimentados exclusivamente con lactancia materna a los dos ni a los cinco años, ni diferencias en la composición corporal a esa edad.

Las diferencias sociales, en vivienda familiar, raza materna/paterna, estudios maternos/paternos y oficio materno/paterno no explican las diferencias encontradas dado que los tres grupos muestran un entorno sociocultural comparable. No podemos inferir que la lactancia materna sea un marcador de las características socioeconómicas de las familias.

Un estudio reciente en recién nacidos de muy bajo peso muestra que la ingesta de más del 50% de leche materna se asocia con mayor volumen cerebral de la sustancia gris central a la edad del término y mejores resultados cognitivos y motores a los siete años (12). Volúmenes cerebrales bajos en la infancia se asocian con resultados a largo plazo (13). Nuestro estudio demuestra mejor crecimiento cerebral medido a los dos y a los cinco años por la medición del perímetro cefálico.

A diferencia de otros artículos (14), nosotros encontramos mayor peso a los dos años en los niños alimentados con lactancia materna exclusiva. Es conocido el superior valor nutricional de la leche de la propia madre comparada con la leche donada, dado que esta suele proceder de madres que han dado a luz niños a término y con lactancia establecida. A los cinco años no encontramos efecto de la alimentación temprana sobre el peso, la talla y la composición corporal. El efecto de la alimentación precoz sobre la composición corporal es diferente en los prematuros que en los recién nacidos a término (15). En recién nacidos prematuros, un metaanálisis reciente apunta que el efecto de la ingesta de fórmula sobre la composición corporal a los 12 meses no es concluyente (16). En nuestro estudio, la composición corporal es evaluada a los cinco años. Nuestros datos confirman los datos de Lucas y cols. en relación con la

mejora de la función cognitiva en los niños alimentados con LM en las primeras semanas de vida (17). En ambos estudios se muestran diferencias en el campo verbal. Así mismo, no encontramos diferencias a los 24 meses, al igual que Furman y cols. (18). Aunque el test de Bayley está validado para evaluar retrasos en el desarrollo temprano, es una herramienta de evaluación global y puede verse limitada para detectar pequeñas diferencias en función. Por tanto, su valor predictivo es dudoso y explica por qué se encuentran diferencias a los cinco años y no a los dos. Es necesario un método bien definido, fiable y reproducible que mida la función neurocognitiva en recién nacidos y lactantes (19).

Nuestros datos, así mismo, coinciden con los resultados del metaanálisis que concluye que los niños alimentados con fórmula experimentan mejor crecimiento a corto plazo que aquellos alimentados con leche humana, incluso aunque se trate, como en nuestro caso, de leche de la propia madre, por no disponibilidad de leche donada en los años analizados en nuestro centro, fortificada precozmente de forma universal (20). Sin embargo, el menor efecto negativo sobre el crecimiento observado al alta con respecto a la lactancia artificial desaparece a los dos años. Se observa la misma paradoja que la ya publicada por Rozé y cols., es decir, mejor desarrollo cognitivo a los cinco años a pesar de menor longitud al alta del primer ingreso tras el nacimiento (21). Es de reseñar que el consumo de LM en los pacientes estudiados se asocia con menor estancia hospitalaria, una vez corregida por peso al nacimiento y edad gestacional, principales determinantes de la morbilidad neonatal. Nuestro estudio supone una comparación de recién nacidos de muy bajo peso alimentados con LM o fórmula no asignadas aleatoriamente. Nuestros datos añaden a la influencia de la ingesta de leche materna en el crecimiento del perímetro cefálico que esta no solo influye hasta los seis meses (22), sino hasta los cinco años en niños alimentados durante las primeras semanas de vida con lactancia materna exclusiva.

Limitaciones de nuestro estudio son el escaso número de niños seguidos a los cinco años, no haber evaluado la inteligencia de las madres ni la interacción madre-hijo y no contar con resonancia nuclear magnética.

Aun así, podemos concluir que una intervención temprana como la alimentación exclusiva con leche de la propia madre tiene una influencia positiva sobre el desarrollo intelectual a los cinco años.

Se necesita más investigación para confirmar estos datos. La ingesta de leche materna en las unidades de Neonatología debe ser incentivada particularmente en los niños de muy bajo peso al nacimiento incluso aunque implique menor crecimiento en el primer ingreso tras el nacimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Spiegler J, Preuß M, Gebauer C, Bendiks M, Herting E, Göpel W; German Neonatal Network (GNN); German Neonatal Network GNN. Does breastmilk influence the development of bronchopulmonary dysplasia? *J Pediatr* 2016;169:76-80.e4.
2. Horbar JD, Carpenter JH, Badger GJ, Kenny MJ, Soll RF, Morrow KA, et al. Mortality and neonatal morbidity among infants 501 to 1500 grams from 2000 to 2009. *Pediatrics* 2012;129:1019-26.
3. Jain A, Concato J, Leventhal JM. How good is the evidence linking breastfeeding and intelligence? *Pediatrics* 2002;109:1044-53.
4. Fenton T, Kim JH. A systematic review and meta-analysis to revise the Fenton growth chart for preterm infants. *BMC Pediatr* 2013;13:59.
5. WHO Anthro for personal computers, version 3, 2009: Software for assessing growth and development of the world's children. Ginebra: WHO; 2009. Disponible en: <http://www.who.int/childgrowth/software/es/>.
6. Serra Majem L, Ribas Barbab L, Aranceta Bartrinac J, Pérez Rodrigoc C, Saavedra Santanad P, Peña Quintana L. Obesidad infantil y juvenil en España. Resultados del Estudio enKid (1998-2000). *Med Clin (Barc)* 2003;121:725-32.
7. Martín Moreno V, Gómez Gandoy JB, Antoranz González MJ. Body fat estimated by bioelectrical impedance, skinfold thickness and anthropometric equations. A comparative analysis. *Rev Esp Salud Pública* 2001;75:221-36.
8. Isela Núñez ND. Evaluación antropométrica e interpretación del estado nutricional. *Revista Gastrohnutp* 2010;12:107-12.
9. Gauthier SM, Bauer CR, Messinger DS, Closius JM. The Bayley scales of infant development. II: Where to start? *J Dev Behav Pediatr* 1999;20:75-9.
10. Melchers P, Preuß U. Kaufman-Assessment Battery for children: K-ABC. 2nd German ed. Frankfurt: Swets & Zeitlinger; 1994.
11. Der G, Batty GD, Deary IJ. Effect of breast feeding on intelligence in children: Prospective study, sibling pairs analysis, and meta-analysis. *BMJ* 2006;333:945.

12. Belfort MB, Anderson PJ, Nowak VA, Lee KJ, Molesworth C, Thompson DK, et al. Breast milk feeding, brain development, and neurocognitive outcomes: A 7-year longitudinal study in infants born at less than 30 weeks' gestation. *J Pediatr* 2016;177:133-9.e1.
13. Monson BB, Anderson PJ, Matthews LG, Neil JJ, Kapur K, Cheong JL, et al. Examination of the pattern of growth of cerebral tissue volumes from hospital discharge to early childhood in very preterm infants. *JAMA Pediatr* 2016;170:772-9.
14. O'Connor DL, Gibbins S, Kiss A, Bando N, Brennan-Donnan J, Ng E, et al. Effect of supplemental donor human milk compared with preterm formula on neurodevelopment of very low-birth-weight infants at 18 months: A randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316:1897-905.
15. Gale C, Logan KM, Santhakumaran S, Parkinson JR, Hyde MJ, Modi N. Effect of breastfeeding compared with formula feeding on infant body composition: A systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2012;95:656-69.
16. Huang P, Zhou J, Yin Y, Jing W, Luo B, Wang J. Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: A systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr* 2016;116:132-41.
17. Lucas A, Morley R, Cole TJ, Lister G, Leeson-Payne C. Breast milk and subsequent intelligence quotient in children born preterm. *Lancet* 1992;339:261-4.
18. Furman L, Wilson-Costello D, Friedman H, Taylor HG, Minich N, Hack M. The effect of neonatal maternal milk feeding on the neurodevelopmental outcome of very low birth weight infants. *J Dev Behav Pediatr* 2004;25:247-53.
19. Sun H, Como PG, Downey LC, Murphy D, Ariagno RL, Rodríguez W. Infant formula and neurocognitive outcomes: Impact of study end-point selection. *J Perinatol* 2015;35:867-74.
20. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD002971.
21. Rozé JC, Darmaun D, Boquien CY, Flamant C, Picaud JC, Savagner C, et al. The apparent breastfeeding paradox in very preterm infants: Relationship between breast feeding, early weight gain and neurodevelopment based on results from two cohorts, EPIPAGE and LIFT. *BMJ Open* 2012;2:e000834

22. Donma MM, Donma O. The influence of feeding patterns on head circumference among Turkish infants during the first 6 months of life. Brain Dev 1997;19:393-7.



Tabla I. Composición de la leche materna fortificada

| <i>Composición de la leche materna fortificada</i> | | |
|--|-------------------------|--------------------------|
| <i>Concentración FM</i> | 5% | 6,25% |
| <i>Proteínas</i> | +1 g/100 ml de LM | +1,25 g/100 ml de LM |
| <i>Hidratos de carbono</i> | +3,3 g/100 ml de LM | +4,1 g/100 ml de LM |
| <i>Lípidos</i> | +0,02 g/100 ml de LM | +0,025 g/100 ml de LM |
| <i>Energía</i> | +17,4 kcal/100 ml de LM | +21,75 kcal/100 ml de LM |

Tabla II. Demografía de los niños en los que fue posible seguimiento a largo plazo comparado con la población de referencia

| | <i>Población de referencia (n = 152)</i> <i>LM (n = 55)</i> <i>LMx (n = 40)</i> <i>LA (n = 57)</i> | <i>Niños seguidos hasta los cinco años (n = 61)</i> <i>LM (n = 20)</i> <i>LMx (n = 20)</i> <i>LA (n = 21)</i> | <i>Niños no seguidos hasta los cinco años (n = 91)</i> <i>LM (n = 35)</i> <i>LMx (n = 20)</i> <i>LA (n = 36)</i> |
|--------------------------------------|---|--|---|
| Edad gestacional (semanas) | 29,1 ± 2,6 | 29,1 ± 2,6 | 29,1 ± 2,6 |
| Sexo, masculino (%) | 51 | 40 | 57 |
| Parto múltiple (%) | 42,1 | 50,8 | 36 |
| Peso recién nacido (g) | 1.088 ± 251 | 1.054 ± 256 | 1.099 ± 252 |
| Longitud (cm) | 36,5 ± 3,2 | 36,0 ± 5,9 | 34,4 ± 3,0 |
| Perímetro cefálico (cm) | 25,9 ± 3,1 | 25,5 ± 4,1 | 26,1 ± 2,1 |
| Índice ponderal (g/cm ³) | 2,24 ± 0,37 | 2,12 ± 0,45 | 2,10 ± 0,38 |

Tabla III. Descripción de la población seguida hasta los cinco años en función de la alimentación durante el ingreso inicial

| | <i>Lactancia materna exclusiva</i> | <i>Lactancia mixta</i> | <i>Lactancia artificial</i> | <i>p valor</i> ¹ |
|--|------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| EG nacimiento (semanas) | 29,5 ± 2,6 | 29,6 ± 2,1 | 28,5 ± 2,9 | 0,065 |
| Peso recién nacido (g) | 1.130 ± 235 | 1.117 ± 241 | 1.031 ± 265 | 0,078 |
| Longitud recién Nacido (cm) | 36,4 ± 2,9 | 37,3 ± 3,0 | 36,0 ± 3,6 | 0,182 |
| Perímetro cefálico recién nacido (cm) | 25,9 ± 4,0 | 26,5 ± 1,9 | 25,5 ± 2,5 | 0,321 |
| Índice ponderal RN: $IP = (g/cm^3) \times 100$ | 2,34 ± 0,40 | 2,14 ± 0,30 | 2,20 ± 0,36 | 0,029* |
| Días de estancia primer ingreso | 57 ± 22 | 56 ± 20 | 72 ± 35 | 0,003 ^{**,†} |
| Edad posmenstrual al alta | 37,6 ± 2,0 | 37,7 ± 1,7 | 38,9 ± 3,2 | 0,01 ^{**} |
| Peso al alta (g) | 2.225 ± 269 | 2.335 ± 351 | 2.628 ± 625 | < 0,001 ^{**,†} |
| Longitud al alta (cm) | 43,6 ± 2 | 44,0 ± 2 | 45,1 ± 3 | 0,003 ^{**} |
| Perímetro cefálico al alta (cm) | 32,6 ± 1,6 | 32,7 ± 1,4 | 33,2 ± 1,9 | 0,104 |

¹ANOVA $p < 0,05$ se considera significativo y aparece en cursiva. *Lactancia materna exclusiva *versus* lactancia mixta $p < 0,05$. [†]Lactancia mixta *versus* lactancia artificial $p < 0,05$. **Lactancia materna exclusiva *versus* lactancia artificial $p < 0,05$.

Tabla IV. Antropometría a los dos años de edad corregida y cinco años

| | | <i>Lactancia materna exclusiva</i> | <i>Lactancia mixta</i> | <i>Lactancia artificial</i> | <i>p valor¹</i> |
|----------------|--|------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Dos años EC | Peso (g) | 11.910 ± 2.148 | 11.039 ± 1.347 | 10.915 ± 1.493 | <i>0,029**</i> |
| | Longitud (cm) | 86 ± 4 | 84 ± 3 | 85 ± 3 | 0,441 |
| | Perímetro cefálico (cm) | 48,9 ± 1,9 | 48,4 ± 2,0 | 47,7 ± 2,4 | 0,182 |
| | Puntuación Z perímetro cefálico | 0,78 ± 1,30 | 0,44 ± 1,20 | -1,05 ± 1,80 | <i>0,001**,[†]</i> |
| | Índice de masa corporal (kg/m ²) | 15,78 ± 0,97 | 15,16 ± 1,32 | 15,08 ± 0,97 | 0,132 |
| Cinco años EC | Peso (g) | 16.900 ± 2.672 | 17.400 ± 3.121 | 16.336 ± 2.473 | 0,788 |
| | Talla (cm) | 104 ± 6 | 107 ± 4 | 106 ± 4 | 0,467 |
| | Perímetro cefálico (cm) | 51 ± 1,6 | 51 ± 1,5 | 49,9 ± 1,9 | <i>0,019**</i> |
| | Puntuación Z perímetro cefálico | -0,35 ± 1,18 | -0,55 ± 0,99 | -1,36 ± 1,43 | <i>0,031**</i> |

| | | | | | |
|--|---|--------------|--------------|--------------|-------|
| | Índice de masa corporal (peso/estatura ²) | 14,64 ± 1,39 | 14,29 ± 1,56 | 14,36 ± 1,26 | 0,548 |
|--|---|--------------|--------------|--------------|-------|

ANOVA $p < 0,05$ se considera significativo y aparece en cursiva. [†]Lactancia mixta *versus* lactancia artificial $p < 0,05$. ******Lactancia materna exclusiva de la propia madre *versus* lactancia artificial $p < 0,05$.

Tabla V. Perímetros, pliegues y composición corporal a los cinco años de edad corregida

| | <i>Lactancia materna exclusiva</i> | <i>Lactancia mixta</i> | <i>Lactancia artificial</i> | <i>p valor</i> ¹ |
|--------------------------------|------------------------------------|------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| Perímetro cintura (cm) | 53,4 ± 3,1 | 55,1 ± 9,9 | 52,5 ± 3,6 | 0,545 |
| Perímetro cadera (cm) | 62,1 ± 5,2 | 59,6 ± 5,4 | 59,5 ± 1,8 | 0,448 |
| Perímetro brazo relajado (cm) | 16,6 ± 2,1 | 16,4 ± 0,8 | 16,5 ± 1,4 | 0,985 |
| Perímetro brazo contraído (cm) | 17,5 ± 1,5 | 16,9 ± 1,6 | 16,8 ± 0,9 | 0,294 |
| Perímetro muslo (cm) | 31,1 ± 1,4 | 29,8 ± 4,0 | 29,6 ± 3,2 | 0,601 |
| Perímetro pierna (cm) | 23,2 ± 1,8 | 22,1 ± 2,2 | 21,7 ± 1,6 | 0,435 |

| | | | | |
|--|------------|-------------|------------|-------|
| Pliegue bicipital (mm) | 6,0 ± 1,5 | 6,4 ± 2,5 | 5,8 ± 1,4 | 0,604 |
| Pliegue tricipital (mm) | 8,4 ± 1,9 | 9,9 ± 2,4 | 8,9 ± 2,1 | 0,187 |
| Pliegue subescapular (mm) | 10,7 ± 8,1 | 4,9 ± 0,7 | 5,8 ± 2,2 | 0,111 |
| Pliegue abdominal (mm) | 6,1 ± 2,9 | 6,0 ± 3,5 | 5,1 ± 1,8 | 0,561 |
| Pliegue pierna medial (mm) | 8,2 ± 1,7 | 8,3 ± 3,3 | 7,6 ± 2,3 | 0,698 |
| Densidad corporal V = 1,1690 - (0,0788 * log 4P) M = 1,2063 - (0,0999 * log 4P) | 1,1 ± 0,1 | 1,1 ± 0,1 | 1,1 ± 0,0 | 0,574 |
| Porcentaje de grasa corporal (fórmula de Siri: %GC = (4,95/d) - 4,5 * 100) | 16,8 ± 4,6 | 15,1 ± 5,6 | 16,1 ± 4,2 | 0,587 |
| Índice de Waterlow (peso) | 96,0 ± 9,2 | 93,2 ± 10,3 | 94,4 ± 8,5 | 0,689 |
| Índice de Waterlow (talla) | 96,9 ± 4,2 | 94,9 ± 3,8 | 96,9 ± 4,8 | 0,268 |
| Índice nutricional (Shukla) | 93,4 ± 9,1 | 89,4 ± 11,9 | 91,6 ± 8,4 | 0,465 |

¹ANOVA.

Tabla VI. Neurodesarrollo a los dos años de edad corregida y cinco años

| | | <i>Lactancia materna exclusiva</i> | <i>Lactancia mixta</i> | <i>Lactancia artificial</i> | <i>p valor¹</i> |
|------------------|------|--|----------------------------|---------------------------------|----------------------------|
| Dos años EC | PDM | 153 ± 5 | 152 ± 6 | 148 ± 17 | 0,305 |
| | IDM | 101 ± 13 | 101 ± 7 | 97 ± 9 | 0,307 |
| | PDP | 67 ± 4 | 66 ± 3 | 66 ± 9 | 0,828 |
| | IDPM | 99 ± 8 | 96 ± 6 | 97 ± 7 | 0,829 |
| Cinco años EC | PDV | 24 ± 3 | 23 ± 2 | 22 ± 7 | 0,691 |
| | CIV | 107 ± 11 | 104 ± 5 | 103 ± 11 | 0,731 |
| | PDM | 14 ± 5 | 13 ± 3 | 14 ± 4 | 0,931 |
| | CIM | 101 ± 18 | 102 ± 11 | 106 ± 9 | 0,732 |
| | PDG | 209 ± 24 | 206 ± 14 | 208 ± 16 | 0,973 |
| | CIG | 102 ± 13 | 101 ± 8 | 102 ± 9 | 0,978 |

¹ANOVA $p < 0,05$ se considera significativo y aparece en cursiva. PDM: puntuación desarrollo mental; IDM: índice de desarrollo mental; PDP: puntuación desarrollo psicomotriz; IDPM: índice de desarrollo psicomotriz; PDV: puntuación desarrollo verbal; CIV: cociente intelectual verbal; PDM: puntuación desarrollo mental; CIM: cociente intelectual mental; PDG: Puntuación desarrollo global; CIG: cociente intelectual global.

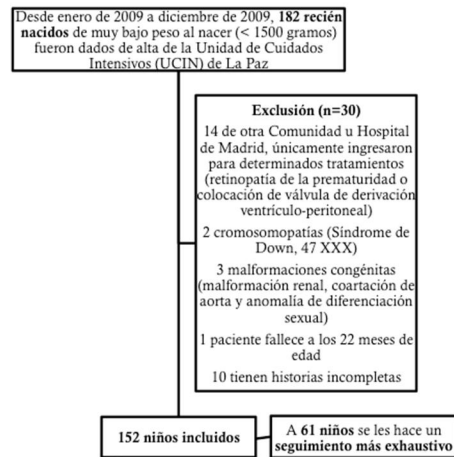


Fig. 1. Diagrama de flujo de niños reclutados y seguidos hasta los cinco años.

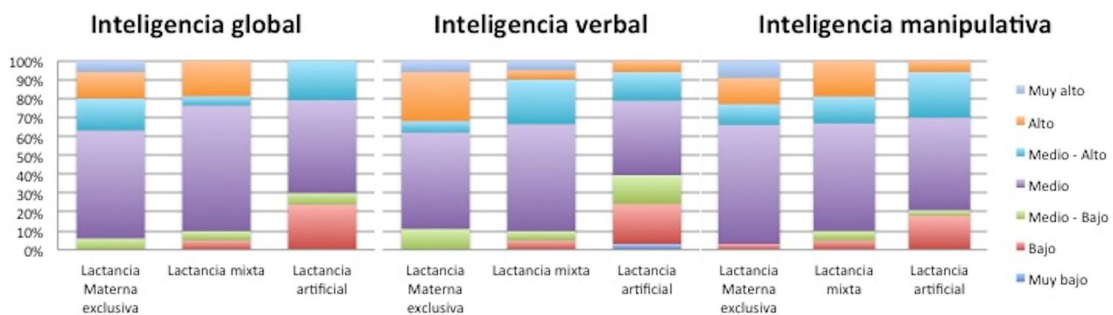


Fig. 2. Porcentaje de niños en distintos niveles de inteligencia global, verbal y manipulativa a los cinco años comparados con la media según la ingesta durante el ingreso inicial.