



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
“ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES”**

**IMPACTO EN EL CRECIMIENTO Y LA INCIDENCIA DE ENTEROCOLITIS
NECROSANTE Y SEPSIS EN LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO DE MENOS DE
1,500 GRAMOS ALIMENTADOS CON LECHE HUMANA EXCLUSIVA
COMPARADO CON LOS ALIMENTADOS CON SUCEDÁNEOS DE LECHE HUMANA
EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGÍA**

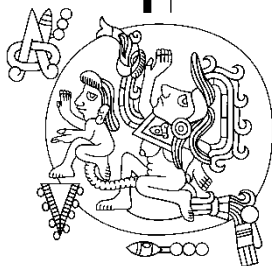
**PRESENTA A:
DR. ANDRÉS VÁZQUEZ DE LA ISLA**

**PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA
DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO**

**DIRECTOR DE TESIS
DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO**

Ciudad de México

2017





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

**"IMPACTO EN EL CRECIMIENTO Y LA INCIDENCIA DE ENTEROCOLITIS
NÉCROTIZANTE Y SEPSIS TARDÍA EN LOS RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO
MENORES A 1.500 GR ALIMENTADOS CON LECHE HUMANA EXCLUSIVA
COMPARADO CON LOS ALIMENTADOS CON SUCEDÁNEO DE LECHE
HUMANA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA"**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHAVEZ

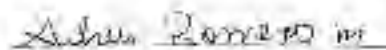
Directora de Educación en Ciencias de la Salud

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO

Profesor Titular del Curso de Especialización en Neonatología



DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO

Director de tesis

Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

ÍNDICE

Portada	Página 1
Autorización de tesis.....	Página 2
Índice.....	Página 3
Resumen.....	Página 4
Antecedentes.....	Página 5
Metodología.....	Página 7
Resultados.....	Página 7
Análisis.....	Página 8
Tablas.....	Página 9
Gráficas.....	Página 11
Bibliografía.....	Página 13

Impacto en el crecimiento y la incidencia de enterocolitis necrosante y sepsis en los recién nacidos prematuros de $\leq 1,500$ g. alimentados con leche humana exclusiva y/o Pasteurizada comparado con los alimentados con sucedáneos de leche humana en el Instituto Nacional de Perinatología

RESUMEN

Introducción: La alimentación del recién nacido prematuro ha sido controvertido en los últimos años debido al surgimiento de nuevas guías de manejo y nuevas presentaciones de sucedáneos que buscan igualar las características de la leche humana; sin embargo a pesar de los avances tecnológicos no se ha logrado obtener un sucedáneo que otorgue al recién nacido los mismos beneficios.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo comparativo de dos cohortes; se incluyeron recién nacidos pretérmino menores de 1,500g y se dividieron en 2 grupos; el grupo 1 compuesto por 84 pacientes alimentados con leche humana exclusiva y o/pasteurizada (LH/P); Grupo 2 compuesto por 46 recién nacidos alimentados con sucedáneo (S).

Análisis estadístico: Se realizaron medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo a cada tipo de variable, para la comparación de grupo t de student, χ^2 , para evaluar el efecto Odds ratio con IC_{95%}.

Resultados: A pesar de que en el grupo 1 se encontraron pacientes de menor edad gestacional (29.3 Vs 30.4 semanas, 0.17 a 1.88, P 0.018) y peso al nacimiento (1012 Vs 1171 gramos, 57.2 a 260 P 0.002), se encontró en la velocidad de crecimiento (-16.8 a -2.8 P 0.008), peso (55.8 a 336.0 P 0.007), talla (0.8 a 3.2 P 0.039) y perímetro cefálico (0.07 a 2.63 P 0.038) una diferencia estadística significativa a favor del grupo 1. También se observó una reducción del riesgo a presentar sepsis con un OR de 3.73 y un IC_{95%} 1.72 a 8.07 P 0.001. En cuanto la incidencia de enterocolitis necrosante se observó una menor prevalencia en el grupo alimentado con leche humana (3.6%) comparado con el grupo alimentado con sucedáneo (10.9%).

Conclusiones. Los resultados encontrados se suman a artículos ya publicados, donde el alimentar con leche humana y/o pasteurizada fortificada exclusivamente reduce el riesgo de sepsis y no incrementa el riesgo de enterocolitis. Finalmente concluimos que la alimentación con LH/P fortificada de las velocidades de crecimiento, perímetro cefálico y talla son más constantes y finalmente mayores que al alimentar con sucedáneo.

ANTECEDENTES

La tasa de partos cada vez más prematuros ha ido en aumento y los riesgos asociados constituyen una seria preocupación de salud por que está asociada a un aumento de la morbilidad y la mortalidad neonatalⁱ

Los RN con peso muy bajo al nacimiento (<1500gr) representan solamente el 1.4% del total de nacimientos, con una tasa de mortalidad del 23.1%. de las muertes neonatales. Este grupo de pacientes representa un gran gasto para los hospitales en los Estados Unidos con un promedio de \$76,224 dólares por paciente, esto sin tomar en cuenta las morbilidades que se pueden desarrollar durante su estancia las cuales pueden incrementar los costos; un ejemplo es la sepsis tardía que incrementa \$10,055 dólares por paciente o la displasia broncopulmonar que incrementa el costo

de la estancia hasta \$31,565 dólares por cada recién nacidoⁱⁱ

Se calcula que se pueden salvar más de 900 vidas de niños al año en los Estados Unidos si 90% de las madres alimentaran a sus hijos con leche materna exclusiva. La alimentación con leche humana exclusiva por medio de sus cualidades nutricionales, inmunológicas y epigenéticas ha demostrado reducir la morbilidad en los recién nacidos con peso muy bajo al nacimiento, específicamente se habla de sepsis tardía, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y la retinopatía del prematuro.ⁱⁱⁱ

El nacimiento de un recién nacido prematuro es un evento muy estresante para las madres y si a esto se agrega la preocupación por el bajo volumen de leche extraído se convierte en un círculo vicioso que lleva al fracaso de la lactancia^{iv}. Solo el 30% de las madres que tienen hijos prematuros son capaces de cubrir el 100% de los requerimientos de leche humana para sus hijos^v. Con el fin de incrementar esta cifra las madres deben recibir una adecuada orientación por parte del equipo médico, enfermería y de los bancos de leche, se debe iniciar la extracción ya sea manual o con bomba en las primeras 6-12 horas después del parto y deberán asistir a realizar la extracción de 8 a 12 veces por día hasta asegurarse que los pechos queden vacíos. Otra forma de ayudar a incrementar la producción de leche es el contacto piel con piel, una dieta saludable con abundante líquido y cumplir con el mínimo de horas de sueño^{vi}. Cuando a pesar de los métodos mencionados no se logra una adecuada producción se puede hacer uso de galactogogos como la Domperidona o Metoclopramida. Si se llevan a cabo las conductas antes mencionadas es más probable que se pueda asegurar la alimentación con leche humana exclusiva durante su estancia hospitalaria.^{vii}

Son tantos los beneficios comprobados de la alimentación con leche humana exclusiva en el recién nacido pretérmino que se ha establecido que todo recién nacido debe recibir leche humana, siendo la de madre (fresca o congelada) la primera elección debiendo ser fortificada de forma adecuada hasta alcanzar los 1,500g.^{viii} En caso de no contar con leche de la madre la leche humana pasteurizada (donada) deberá ser la 2da opción, de igual manera fortificada.^{ix}

Alimentación y enterocolitis necrosante

Probablemente es la urgencia quirúrgica más frecuente en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Su incidencia varía según los criterios utilizados para su diagnóstico, pero se estima que en nuestro país ocurren de 1 a 3 casos por cada 1000 nacidos vivos y su frecuencia en menores de 1500 gr es de 1 a 5%^x y su frecuencia incrementa cuanto menor es el peso del neonato y la edad gestacional^{xi}.

Un meta-análisis de 4 ensayos clínicos realizados entre 1983 y 2005 concluyó que alimentar a los recién nacidos prematuros con leche humana exclusiva reduce un 54% la incidencia de enterocolitis necrosante y estudios más recientes han encontrado una reducción hasta en un 77%. Un caso de enterocolitis puede ser prevenido si 10 recién nacidos se alimentan con leche humana exclusiva; y un caso de perforación intestinal por enterocolitis puede ser evitado al alimentar a 8 niños con leche humana exclusiva^{xii}

Alimentación y sepsis tardía:

La reducción de los procesos infecciosos en los recién nacidos alimentado con leche humana exclusiva ha sido descrita desde hace más de 25 años, sin embargo sigue sin esclarecerse cuál es la cantidad necesaria para conferir dicha protección y tampoco se sabe a qué edad postnatal se confiere una mayor protección.

Furman et al^{xiii} en el 2003, estudió la relación que existe entre la presencia de sepsis tardía y la cantidad de leche humana administrada encontrando que la administración de más de 50ml/k/día de leche materna en los primeros 28 días de vida se asociaba a una incidencia mucho menor de sepsis tardía en comparación con los alimentados con sucedáneo de leche para prematuros y no encontró una diferencia significativa en aquellos alimentados con menores cantidades de leche humana.

Schanler en el 2005^{xiv} demostró que los recién nacidos alimentados exclusivamente con leche humana durante su estancia hospitalaria tienen menor riesgo de cursar con sepsis que aquellos alimentados con alimentación mixta o fórmula exclusiva.

Alimentación y Crecimiento:

Para evaluar el crecimiento de los recién nacidos pretérmino existen dos tipos de tablas; las curvas de crecimiento intrauterino de Jurado y cols, que a pesar de haber trascendido ya poco más de 40 años continúan vigente, y las curvas de Colorado, propuestas por Lubchenco y col, que a diferencia de las de Jurado consideran como niños prematuros aquellos que nacen entre las semanas 20 y 38, ya que la morbilidad y mortalidad en ellos es diferente^{xv}.

Después de la primer semana la proteína que contiene la leche humana es demasiado baja para permitir un adecuado crecimiento, y es esta la principal limitante para nutrir a los recién nacidos pretérmino^{xvi} por lo que la leche humana deberá fortificarse hasta que el paciente alcance un peso superior a los 1,500gr. El incremento calórico y proteico que aportan los fortificadores ha demostrado mejorar el patrón de crecimiento (peso, talla y perímetro cefálico), el balance nitrogenado, los niveles de proteínas y el contenido mineral óseo (calcio y fósforo)^{xvii}. En el 2012 el Dr Fernando Moya publicó un artículo comparativo multicéntrico aleatorizado en que el compara el crecimiento (peso, talla y perímetro cefálico) de 150 recién nacidos pretérmino menores de 1,250gr, el primer grupo alimentados con leche humana fortificada con un producto estándar y el 2do grupo alimentados con leche humana fortificada con un producto realizado a base de leche humana concluyendo que los del grupo del fortificador a base de leche humana tuvieron un crecimiento más uniforme y sin encontrar diferencias en la incidencia de sepsis o enterocolitis necrosante^{xviii}. Los fortificadores utilizados en nuestro país se obtienen de leche de vaca y se enfocan a mejorar el aporte de proteínas, calcio, fósforo y vitamina D. Por otro lado se ha observado que el uso de fortificadores se ha asociado a un mayor estrés oxidativo y contaminación bacteriana que incrementan el riesgo de sepsis. Dentro de los fortificadores fabricados con leche de vaca existen los líquidos y los de polvo; los primeros se ha visto que reducen el estrés oxidativo ya que están

cubiertos con aluminio hasta el momento de utilizarse, tienen DHA y ARA y son estériles por lo que se prefiere su uso.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio retrospectivo de dos cohortes. La primera de ellas compuesta por 84 recién nacidos pretérmino (menores de 37 semanas) con peso menor de 1,500g alimentados con leche humana exclusiva (materna y/o pasteurizada). El segundo grupo integrado por 46 recién nacidos de las mismas características (edad gestacional y peso) pero alimentados con sucedáneo de leche humana. Se excluyeron aquellos pacientes que tuvieran alguna malformación congénita mayor o patologías quirúrgicas que modificaran el modo de alimentación desde el nacimiento, también se excluyeron a aquellos pacientes que por alguna razón no se encontraron los datos requeridos en el expediente clínico.

El banco de leche humana del Instituto nacional de Perinatología proporcionó los números de expedientes de ambos grupos de acuerdo a su base de datos (2014-2015), se revisaron los expedientes clínicos se capturaron los datos en una base.

Se realizó el análisis estadístico por medio de medidas de tendencia central y de dispersión; para las cuantitativas continuas, promedio y desviación estándar con distribución normal, para las de libre distribución, medianas. Para las cuantitativas χ^2 . Para las ordinales porcentajes. Para la comparación entre grupos t de Student con distribución normal y U de Mann Withney para las de libre distribución. Se determinó el Odds Ratio con un IC_{95%} para evaluar el efecto de la administración de leche humana.

RESULTADOS

Las características de la población se describen en la tabla I, ambos grupos fueron muy similares ya que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los antecedentes como la exposición a los esteroides prenatales (0.33-1.54 P 0.25), aplicación de surfactante (0.31-1.36 P 0.16), hiperbilirrubinemia (0.39-1.0 P 0.32), hipoglucemia (0.10-1.41 P 0.11), hemorragia intraventricular (0.48-2.86 P 0.44), anemia (0.21-1.15 P 0.07), transfusión de concentrados eritrocitarios (0.21-1.06 P 0.05), osteopenia del prematuro (0.19-1.29 P 0.11) o retinopatía (0.23-1.08 P 0.56). Tampoco se encontró una diferencia significativa en cuanto al género (0.35-1.49 P 0.24).

En cuanto a los antecedentes maternos tampoco encontramos diferencias significativas entre los dos grupos, como se muestra en la tabla II, a excepción de la edad materna (28-29.9), siendo de mayor edad las madres del grupo alimentado con leche humana (8.8-7.5 P 0.026).

Teniendo dos grupos homogéneos se comparó la presencia de sepsis temprana (0.25-1.10 P 0.064) y tardía (0.36-1.91 P 0.416) entre ambos grupos sin observar una diferencia significativa; sin embargo al comparar la incidencia de sepsis tomando en cuenta el inicio de la vía enteral observamos una diferencia significativa (1.72-8.07 P 0.001) en aquellos que iniciaron la vía enteral con leche humana exclusiva previo al cuadro de sepsis.

A pesar de que encontramos una amplia diferencia en la prevalencia de enterocolitis necrotizante en entre el grupo alimentado con leche humana (3.6%) y el grupo de sucedáneo (10.9%) la diferencia no logró ser estadísticamente significativa (P 0.103). En cuanto a las variables relacionadas con el crecimiento encontramos que el grupo de leche humana estaba compuesto por pesos (P 0.02), tallas (P 0.33) y perímetros cefálicos (P 0.014) menores al ingreso en comparación con los alimentados con sucedáneo y a pesar de ello se observó un incremento más constante de las velocidades de crecimiento en el grupo de leche humana que se muestra de forma gráfica con las líneas de tendencia de la gráfica I. También se observó un mayor peso, talla y perímetro cefálico al egreso en el grupo de leche humana que se muestra de forma gráfica con las líneas de tendencia de la gráfica I. También se observó un mayor peso, talla y perímetro cefálico al egreso en el grupo de leche humana que se muestra en las gráficas II, III y IV.

Finalmente se compararon algunos aspectos bioquímicos donde encontramos una diferencia significativa en los valores de urea al egreso entre el grupo de leche humana (17.4) y el de sucedáneo (26.4) con significancia estadística de 0.006. También se encontraron niveles de proteínas totales más bajos al egreso el grupo de leche humana (P 0.02) pero manteniéndose dentro de rangos de normalidad (4.44 mg/dl). No encontramos diferencia estadísticamente significativa en los valores de Calcio iónico, creatinina, albúmina ni equilibrio acido-base entre ambos grupos como se muestra en la tabla III.

Análisis

A pesar de que los pacientes del grupo alimentado con leche humana exclusiva tenían menor edad gestacional, peso y talla en el momento del ingreso podemos concluir que el crecimiento fue el adecuado con ayuda de la fortificación al alcanzar los 100ml/k/día por vía enteral como lo refiere Schanler en el 2007 ya que las velocidades de crecimiento semanales incrementaron de forma gradual durante la estancia hospitalaria, terminando con velocidades más altas que el grupo alimentado con sucedáneo. Un comportamiento similar se observó al analizar el peso, la talla y el perímetro cefálico.

Si bien encontramos una diferencia significativa en cuanto a la reducción de sepsis, es importante recalcar que esta se encuentra solo en los pacientes que inician la alimentación con leche humana previo al evento, concordando así con los estudios realizados por Furman et al en 2003 quien resalta la importancia del volumen de leche administrado para lograr el beneficio.

A pesar de no haber encontrado grandes diferencias en los valores bioquímicos entre ambos grupos cabe destacar el incremento significativo en los valores de urea al egreso en los pacientes alimentados con sucedáneo pudiendo ser esta una de las causas del incremento de obesidad y problemas metabólicos a largo plazo en los niños alimentados de esta manera.

No cabe duda de los múltiples beneficios que otorga la alimentación con leche humana exclusiva a los recién nacidos prematuros. Este estudio refuerza la importancia de seguir trabajando para lograr la alimentación total con leche homóloga o como segunda opción con leche humana pasteurizada promoviendo la lactancia materna en todos los niveles.

TABLA I. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

	Leche humana (n=84)	Sucedáneo (n=46)	Total	Significancia
Género (sexo)				
Masculino	39	25	64	0.248
Femenino	45	21	66	
Edad gestacional al ingreso	29.3	30.4		0.018
Edad gestacional al egreso	38.9	38		0.17
Días de estancia	68.2	54.9		0.02
Días de ayuno	2.9	1.7		0.01
Días de NPT	20.5	16.3		0.07
Días de estímulo enteral	2.7	2.9		0.49
Pérdida ponderal máxima	3.5	3.3		0.67
Recupera peso al nacimiento	11.3	9.3		0.14
Alcanza 100ml/k/día de la VO	15.5	14.3		0.49
ml/k/día de VO al egreso	159.5	169		0
Maduración pulmonar				
Si	59	29		0.25
No	25	17		
Surfactante				
Si	56	26		0.16
No	28	20		
Hiperbilirrubinemia				
Si	77	44		0.32
No	7	2		
Hipoglucemia				
Si	13	3		0.11
No	71	43		
Colestasis				
Si	15	2		0.02
No	69	44		
Hemorragia intraventricular				
Si	16	10		0.44
No	68	36		
Anemia				
Si	69	32		0.07
No	15	14		
Concentrado eritrocitario				
Si	67	30		0.05
No	17	16		
Displasi broncopulmonar				
Si	60	25		0.03
No	24	21		
Osteopenia del PT				
Si	22	7		0.11
No	62	39		
Retinopatía del prematuro				
Si	37	13		0.56
No	47	33		

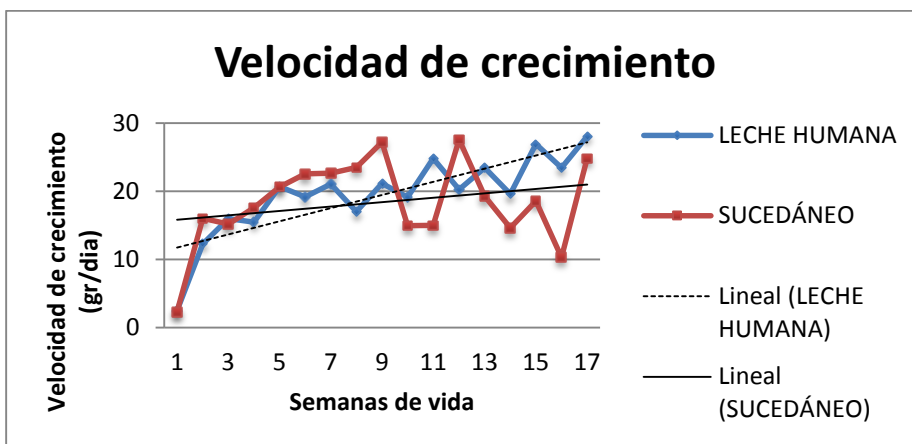
Tabla II. ANTECEDENTES MATERNOS

	Leche humana (n=84)	Sucedáneo (n=46)	Total	Significancia
Edad materna	29.9	28		0.026
Diabetes pregestacional				
Si	1	2	3	0.28
No	83	44	127	
Diabetes Mellitus tipo 2				
Si	2	0	2	0.41
No	82	46	128	
Diabetes gestacional				
Si	1	4	5	0.53
No	83	42	125	
Nefropatía				
Si	2	3	5	0.23
No	82	43	125	
Hipertensión arterial sistémica				
Si	11	5	16	0.47
No	73	41	114	
Preeclampsia				
Si	20	13	33	0.36
No	64	33	97	
Infección de vías urinarias				
Si	42	15	57	0.41
No	42	31	73	
Ruptura prematura de membranas				
Si	15	12	27	0.18
No	69	34	103	
Corioamnionitis				
Si	8	5	13	0.51
No	76	41	117	

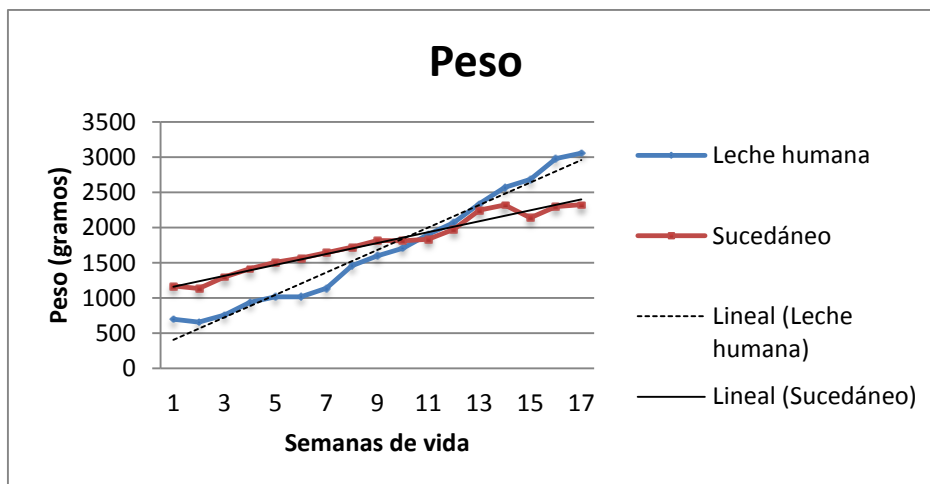
Tabla III. Parámetros bioquímicos

	Leche humana (n=84)	Sucedáneo (n=46)	Significancia
Calcio iónico			
Ingreso	1.12	1.11	0.85
Egreso	1.24	1.02	0.32
Urea			
Ingreso	42.2	33.4	0.9
Egreso	17.4	26.4	0.06
Creatinina			
Ingreso	0.75	0.7	0.55
Egreso	0.36	0.41	0.25
Proteínas totales			
Ingreso	4.28	4.29	0.99
Egreso	4.44	4.69	0.02
Albúmina			
Ingreso	3.1	2.7	0.001
Egreso	3.2	3	0.14
pH			
Ingreso	7.32	7.31	0.65
Egreso	7.2	7	0.31

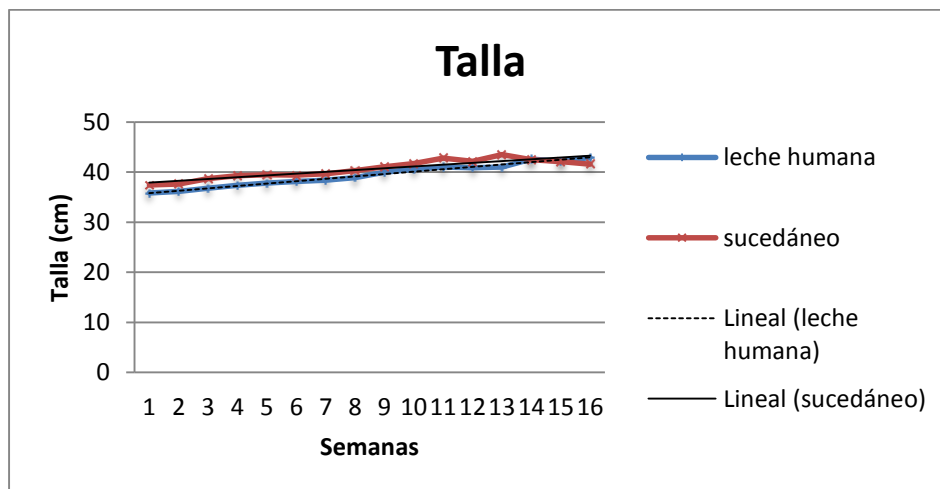
Gráfica 1 Comparación de las velocidades medias de crecimiento semanales entre ambos grupos



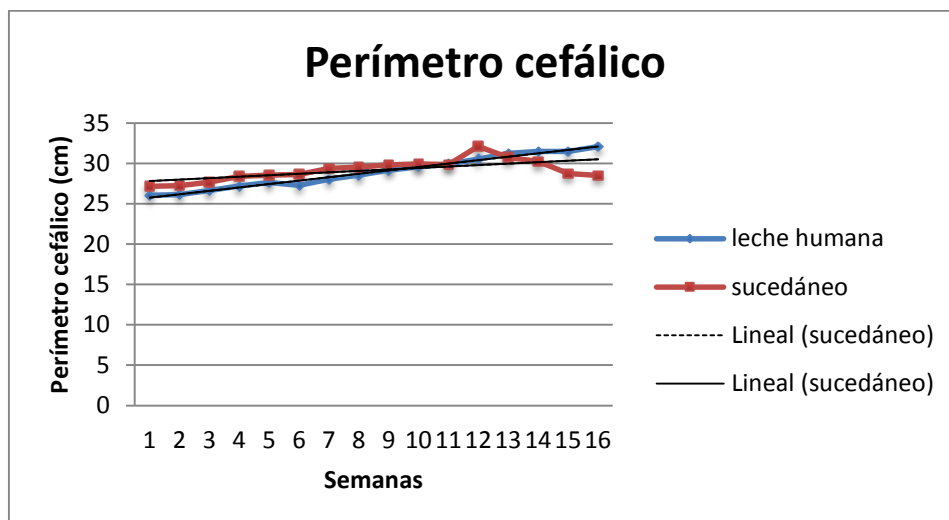
Gráfica 2 Comparación del peso semanal entre ambos grupos



Gráfica 3 Comparación de la talla semanal entre ambos grupos



Gráfica 4 Comparación del perímetro cefálico semanal entre ambos grupos



BIBLIOGRAFÍA

- ⁱ . Romero Maldonado. Consenso prematuro tardío. Perinatología y Reproducción Humana 2010; 24 (2): 124-130.
- ⁱⁱ . Tricia J. Johnson. Economic benefits and costs of human milk feedings: A strategy to reduce the risk of prematurity-related morbidities in very-low-bird-weight infants. 2014. American Society for nutrition. 207-2014.
- ⁱⁱⁱ . Gopi Menon. Human milk for preterm infants: why, what, when an how? Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98: F559-F562
- ^{iv} . Mark A. Underwood. Human Milk for the preterm infant. Pediatr Clin North Am. 2013 Febrary; 60(1): 189-207
- ^v . Sullivan 2010
- ^{vi} . Tracie C. Early Feeding factors associated with Exclusive versus partial human milk feeding in neonates receiving intensive care. J Perinatol. 2014 August; 34 (8): 606-610
- ^{vii} . Mark A. Underwood. Human Milk for the preterm infant. Pediatr Clin North Am. 2013 Febrary; 60(1): 189-207
- ^{viii} . Luca Maggio. Human Milk Fortifiers in very low birth weight infants. Erly Human Development 85 (2009) S59-S61
- ^{ix} . Breastfeeding and the use of human milk. Pediatrics, Volume 129, Number 3, March 2012
- ^{xi} . Aguilar 2006
- ^{xiii} . Furman et a
- ^{xiv} . Richard J. Schanler. Mother's donor human milk, and preterm formulas in the feeding of extremely premature infants. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 45:S175-S177. December 2007
- ^{xv} . Gómez Gómez 2012
- ^{xvi} . (Marzia Giribaldi 2012)
- ^{xvii} . (Richard J. Schanler 2005)
- ^{xviii} . Fernando Moya: A New Liquid Human Milk Fortifier and Linear Growth in Preterm Infants. Pediatrics octubre 2012. 928-935