

Rev. Chil. Pediatr. 58(3): 197-202, 1987

Evaluación de una fórmula de leche modificada en recién nacidos de bajo peso

Dr. Enrique Hering A.: Dr. Sergio Vaisman W.: Dr. Juan Pablo Beca I.¹

Clinical evaluation of a modified cow milk formula in low birthweight newborn infants

In order to evaluate eventual advantages a modified cow milk (Alprem[®]), a controlled prospective trial was done comparing two groups of newborn babies whose birthweights ranged between 1.200 and 1.700 g. Fifteen babies in the study group were fed with Alprem and 12 babies in the control group were fed with a different formula (Nan[®]). Clinical, biochemical and anthropometric parameters were determined serially in both groups. Tolerance to feedings, serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase and proteins showed no differences between both groups. There was no difference either in urinary density nor in the incidence of haemolytic signs. Weight gain was slightly higher in the study group (33.04 ± 4.85 g/day vs 27.4 ± 5.28 g/day) but this difference was not significant. Babies who received Alprem had significantly lower incidence of late metabolic acidosis: 9.1% vs. 45.1% in the control group ($p < 0.001$), nevertheless acidotic babies in both groups had normal weight gains and their acidosis normalized without any treatment nor change in their formula. Alprem appears to be a good alternative to feed low birthweight babies when there is no chance to give breastmilk.

(Key words: Cow milk, modified, low birthweight, neonates, newborn infants).

Los recién nacidos de bajo peso, tanto los que nacen con un peso adecuado como aquellos que tienen un peso bajo para su edad gestacional, determinan un desafío nutricional cuyo último objetivo es lograr un desarrollo normal en el corto y en el largo plazo. La leche materna aparece como el alimento ideal, por lo cual se han desarrollado varios sistemas para su recolección tanto en bancos de leche como en lactarios, aún cuando se discute si cumple con todas las exigencias nutricionales y minerales para el recién nacido de bajo peso (RNBP)^{1,2,3}.

La leche materna debe ser sustituida en

numerosos casos y entre las alternativas nutricionales se ha ensayado las más diversas técnicas y fórmulas para lograr cubrir los requerimientos nutritivos. Se pretende emplear una fórmula homogénea en su composición química, que permita una buena tolerancia digestiva, evite la esteatorrea secundaria y logre en los RNBP una curva pondoestatural semejante al ritmo de crecimiento intrauterino.^{4,5,6,7}

En esta línea de investigación se ha desarrollado recientemente un nuevo producto con las características de una leche de vaca modificada (Alprem[®]) cuyas diferencias más importantes con otras fórmulas son: introducción de un triglicérido de cadena mediana, una relación caseína-lactoalbúmina 30/70 y un mayor contenido de cistina. Las ventajas serían disminución de la esteatorrea del prematuro, aumento de la absorción calórica y

1. Departamento de Pediatría, División Ciencias Médicas Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

Unidad de Neonatología, maternidad del hospital Salvador.

mejor utilización proteica.⁶⁻¹⁷

En la unidad de neonatología de la Maternidad del Salvador se alimenta a los RNBP preferentemente con leche materna para lo cual existe un lactario.

Sin embargo, una proporción de niños de bajo peso requiere en forma total o parcial la alimentación por una fórmula láctea. Con el objeto de evaluar las posibles ventajas de la nueva leche se efectuó un estudio de doble ciego prospectivo comparando parámetros clínicos, bioquímicos y pondoestaturales en un grupo de RNBP alimentado con Alprem® con otro grupo alimentado con Nan®, fórmula de uso rutinario en la unidad.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 27 RNBP con pesos al nacer entre 1.200 y 1.700 g y edades gestacionales entre 31 y 36 semanas que hubieran superado su enfermedad inicial a los 10 días de edad y no tuvieran oportunidad de recibir leche materna en forma total o parcial.

El estudio se inició al 10º día de vida y se prolongó hasta el alta con un rango de duración entre 25 y 55 días. Se distribuyó a los niños en un grupo de estudio y un grupo control de acuerdo a un sorteo previo que permitió parear peso de nacimiento, sexo, edad gestacional, aporte oral, sangre extraída y duración del estudio. Quedaron incluidos en el grupo de estudio 15 Recién Nacidos y en el grupo control 12 niños. Las características de ambos grupos aparecen en la Tabla 1.

El grupo del estudio (I) recibió Alprem® diluido al 14% que aporta 70 calorías/100 ml, 3,4 g % de Lípidos, 2,0 g% de Proteínas y 8,0 g % de Hidratos de Carbono. El grupo control (II) recibió Nan® diluido al 13,2% que aporta 67 calorías/100 ml, 3,4 g% de Lípidos, 1,65 g% de Proteínas y 7,0 g% de Hidratos de Carbono. La composición de ambas fórmulas aparece en detalle en la Tabla 2.

El aporte en volumen kg/día fue igual en ambos grupos. La fórmula que recibió cada niño no fue conocida por los investigadores ni por el médico tratante hasta el final del estudio.

Ambos grupos recibieron un manejo uniforme según normas de la Unidad en lo referente a técnica o vía de alimentación, ambiente termoneutral y administración de suplementos de vitaminas A.D. y C.

Todos los niños fueron evaluados diariamente en cuanto a ingesta, residuos gástricos, distensión abdominal, número y características de las deposiciones. Se controló el peso diariamente con balanza electrónica digital (Detecto®) y se midió talla y perímetro de cráneo semanalmente con huincha metálica inextensible.

A los 30 y 45 días se midió la concentración de fosfatasas alcalinas en el suero con método de Hausman, fósforo sérico con método de fosfomolibdato UV y calcio sérico con método O-cresolftaleína-complexona, sin desproteinizar.

Se determinó semanalmente pH y gases en sangre venosa en analizador de gases Corning® y se consideró que había acidosis metabólica cuando en una muestra venosa había un déficit de base mayor a 10 mEq x l¹⁹. Semanalmente se midió la densidad urinaria y la proteinemia mediante un refractómetro American Optical®. A los 10, 24, 38 y 52 días se estudió la seric roja sanguínea, siendo todos los frotis estudiados por el mismo hematólogo. A los 38 y 52 días se hizo prueba de hemólisis por peróxido de hidrógeno considerándose normal un valor inferior a 20%²⁰.

Los resultados de ambos grupos fueron expresados en promedios y desviaciones estándar ($\bar{x} \pm DE$) y comparados mediante pruebas de Student y χ^2 .

RESULTADOS

La evaluación diaria de los grupos en estudio mostró una excelente tolerancia a Alprem® que permitió una ingestión promedio similar en ambos grupos: 185,4 \pm 7,2 ml x kg x día para el estudio y 183,1 \pm 6,0 en el grupo control (NS). No se observó residuo gástrico, distensión abdominal ni alteración de deposiciones en ninguno de los dos grupos. El progreso ponderal fue de 33,04 \pm 4,85 g x día en el grupo I y 27,4 \pm 5,28

Tabla 1
Características de los recién nacidos de los grupos estudio y control

	ESTUDIO	CONTROL	P
	$\bar{X} \pm DE$	$\bar{X} \pm DE$	
Número de casos	15	12	
Masculino	6	4	
Femenino	9	8	
Edad gestacional (semanas)	32,5 \pm 1,7	33,0 \pm 1,4	N.S.
Peso nacimientos (gramos)	1515 \pm 161	1516 \pm 147	N.S.
Días de estudio	39,5 \pm 5,6	37,1 \pm 5,9	N.S.
Ingesta Leche x ml x kg x día	185,4 \pm 7,2	183,1 \pm 6,0	N.S.
Sangre extraída (ml x niño)	27,6 \pm 4,6	25,1 \pm 7,3	N.S.

Tabla 2

Composición de Alprem 14,2% y Nan 13,2%

	NAN 13,2%	ALPREM 14,2%
GRASAS	3,4 g%	3,4 g%
Grasa láctica	80%	45%
Aceite de maíz	20%	15%
Triglic. cadena media	0%	40%
PROTEINAS	1,6 g%	2,0 g%
Caseína	40%	30%
Lactoalbúmina	60%	70%
HIDRATO DE CARBONO	7,4 g%	8,0 g%
Lactosa	100%	75%
Glucosa	0%	25%
VITAMINAS		
A. (U.I.)	200,0	210,0
D. (U.I.)	40,0	70,0
E. (U.I.)	0,8	1,4
C. (mg%)	5,4	11,0
Acido fólico (mg%)	6,0	11,0
SALES MINERALES		
Calcio mg%	45	55
Fósforo mg%	30	30
Hierro mg%	0,8	0,8
Sodio mg%	18	23
Potasio mg%	75	72
Cloruro mg%	50	40
CALORIAS/100 ml	67	70

en los grupos controles (NS). El aumento de talla fue $1,58 \pm 0,26$ mm x día y $1,47 \pm 0,43$ mm x día respectivamente (NS). El aumento del perímetro de cráneo fue $1,25 \pm 0,18$ mm x día en el grupo I y $1,07 \pm 0,14$ mm x día en el grupo II (NS).

Las concentraciones de calcio, fósforo y fosfatasas alcalinas en el suero no mostraron diferencias significativas en ambos grupos (Tabla 3). La incidencia de hemólisis fue de 3 casos en el grupo control y de 4 en el grupo de estudio (NS). El análisis de estos casos, en forma individual, mostró en todos signos hemolíticos moderados en el frotis de sangre periférica, con buena respuesta reticulocitaria y sin repercusión en su curva de peso. Las mediciones seriadas de proteinemia y densidad urinaria no mostraron variaciones significativas de ambos parámetros ni diferencias entre grupos (figura 1).

En un paciente del grupo II y en cuatro del grupo de estudio se encontró déficit de base mayor que 10 mEq x lt al 10° día de vida, en el momento de ingresar al estudio, por lo cual estos pacientes fueron excluidos del análisis de esta variable. En todos ellos la acidosis metabólica se

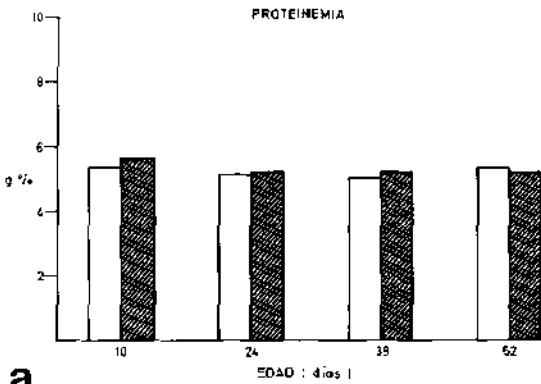
corrigió espontáneamente. Se analizó la acidosis metabólica en 11 pacientes del grupo alimentados con Alprem y en 11 del grupo control. En el grupo de estudio, un niño presentó acidosis tardía lo que ocurrió sólo a los 24 días de vida y se corrigió espontáneamente. En el grupo control en cambio 5 de 11 niños presentaron acidosis metabólica tardía en una o más determinaciones entre los 17 y 52 días de edad. Todos ellos se corrigieron espontáneamente y tuvieron curvas ponderales satisfactorias. La diferente incidencia de acidosis metabólica tardía entre ambos grupos es significativa ($p < 0,001$) (Tabla 3).

DISCUSION

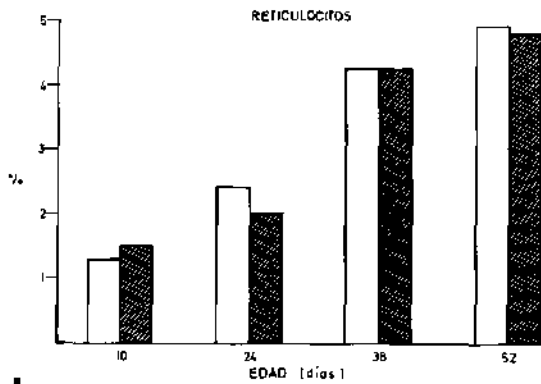
El análisis de los resultados del presente estudio sugiere que la fórmula láctea experimental fue bien tolerada en la vía digestiva pues no se encontraron residuos gástricos en ninguno de los recién nacidos a los cuales se administró, evolucionando durante todo el estudio con deposiciones normales. Esto concuerda con el estudio de Livia y cols.²²; sin embargo, otra publicación describe un pequeño porcentaje de niños con

Tabla 3
Algunos parámetros metabólicos en recién nacidos
alimentados con Nan[®] (control) y Alprem[®]

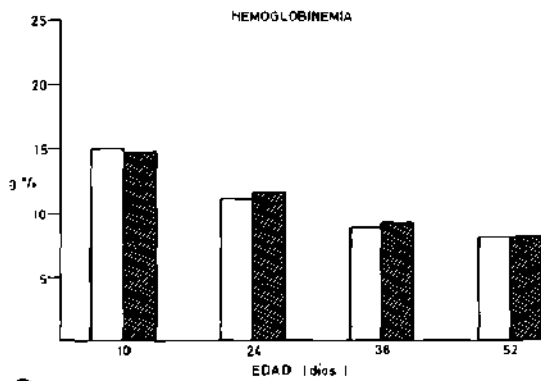
	n	Control $\bar{X} \pm D.E.$	n	Alprem $\bar{X} \pm D.E.$	P
Incremento peso (g/día)	12	27,4 ± 5,28	15	33,04 ± 4,88	
Incremento talla (mm/día)	12	1,47 ± 0,43	15	1,58 ± 0,26	N.S.
Incremento C. CR. (mm/día)	12	1,07 ± 0,14	15	1,25 ± 0,18	N.S.
Calcemia 31 días MG %	11	10,21 ± 1,0	14	9,51 ± 1,5	N.S.
Calcemia 45 días mg %	9	9,71 ± 1,39	9	9,19 ± 0,98	N.S.
Fosfemia 31 días mg %	11	5,58 ± 1,51	14	5,69 ± 1,51	N.S.
Fosfemia 45 días mg %	9	5,86 ± 1,39	9	7,58 ± 3,09	N.S.
F. Alc. 31 días U.I.	12	581 ± 168	10	568 ± 186	N.S.
F. Alc. 45 días U.I.	9	560 ± 176	10	536 ± 199	N.S.
Acidosis Metabólica	11	5	11	1	<0,005
Prueba Peroxidasa (<20%)	12	3	15	4	N.S.



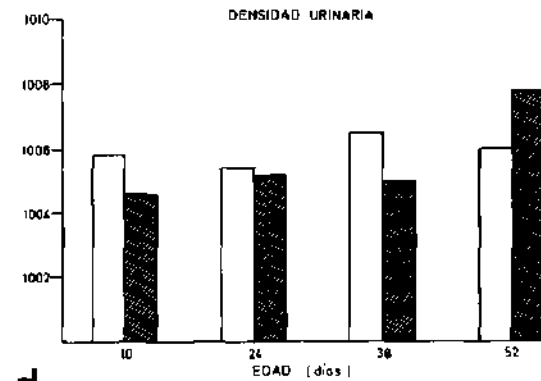
a



b



c



d

Fig. 1: Evolución de: a) proteinemia, b) reticulocitos, c) hemoglobina y d) densidad urinaria en 15 recién nacidos alimentados con Alprem (■) y 12 controles alimentados con Nan (▨).

residuo gástrico francamente aumentado y deposiciones fétidas²³.

El incremento de talla y perímetro craneano fue similar en los pacientes y controles, igual en estudios previos²²: estos mismos autores encontraron en un grupo pequeño de casos, un progreso ponderal significativamente mayor en los niños que recibieron Alprem. lo que en nuestro estudio no fue significativo aunque no se pudo observar una tendencia a mayor incremento en el grupo I, pero se requeriría incluir mayor número de casos para obtener conclusiones definitivas sobre este aspecto.

Varios estudios han demostrado que las fórmulas que contienen una cantidad adecuada de calcio y fósforo, con concentraciones superiores al de la leche materna y adecuada relación con el contenido de grasas, favorecen una mejor mineralización ósea del RNBP^{24,25}. Ambas fórmulas utilizadas en nuestro estudio cumplen con los requerimientos de calcio y fósforo recomendados por la Academia Americana de Pediatría⁴. En nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas de calcemia, fosfemia y fosfatasas alcalinas a los 31 y 35 días de vida en ambos grupos y tampoco signos de raquitismo, aunque éstos pueden aparecer posteriormente²².

Definida la acidosis metabólica tardía de acuerdo al criterio sustentado por A. Moore¹⁹, en nuestro estudio los recién nacidos alimentados con Alprem mostraron una significativa menor incidencia de acidosis metabólica tardía que en el grupo control. En este último grupo la acidosis además de encontrarse con mayor frecuencia fue más prolongada. La diferente incidencia de acidosis metabólica podría explicarse por la introducción, en la leche estudiada, de triglicéridos de cadena media (MCT) en proporción de 40%, los que no provocan acidosis aún cuando las concentraciones de ácido betahidroxibutírico han sido más elevados que en otros regímenes²⁴. Sin embargo, es necesario destacar que en ambos grupos la acidosis se corrigió espontáneamente y no se observó repercusión en el incremento ponderal. Queda pues, en este estudio como en otros, la duda sobre el real significado de la acidosis metabólica tardía del prematuro.

Si bien se encontraron diferencias significativas en los valores de hemoglobina, hematocrito, reticulocitos y prueba de peróxido de hidrógeno entre ambos grupos, en el de los recién nacidos incluidos en el estudio se encontraron 26% con prueba de peróxido de hidrógeno alterada y características hemolíticas en el frotis: este hecho es atribuible a déficit de vitamina E (26, 27), aún cuando Alprem aporta 1,4 UI y Nan 0,8 UI x 100 ml de fórmula. Cabe destacar que, a pesar de

la presencia de anemia, en estos niños no se produjo tampoco alteración en la curva de peso.

En nuestro medio, Corrales y cols²¹ encontraron en 28 recién nacidos de pretérmino de menos de 1.500 g un 60% de casos con pruebas de peróxido de hidrógeno alteradas y signos de hemólisis. Esta diferencia con nuestros resultados es explicable porque en dicho estudio se utilizó una fórmula de Nan que contenía sólo 0,26 UI de vitamina E x 100 ml de fórmula. Se podría pensar que así como el mayor aporte de vitamina E de la fórmula actual del Nan y Alprem, redujo la incidencia de signos hemolíticos, una fórmula con mayor aporte que las actuales podría ser beneficiosa, pues aún es elevado el porcentaje de niños en que la prueba está alterada.

El desarrollo de fórmulas de leche modificadas conteniendo triglicéridos de cadena mediana y grasas vegetales como fuente lipídica, oligosacáridos como hidratos de carbono y una adecuada relación entre lactalbúmina y caseína, representan una buena alternativa para los requerimientos nutricionales del RNBP. En este grupo especial de niños (RNBP), cuando no se ha logrado prolongar la lactancia materna, Alprem ofrece una buena alternativa entre las fórmulas actualmente en uso.

RESUMEN

Con el propósito de evaluar las posibles ventajas de una nueva leche modificada, se comparó en un estudio doble ciego parámetros clínicos, bioquímicos y pondoestructurales en un grupo de 15 recién nacidos con peso entre 1.200 a 1.700 g alimentados con ella y 12 controles alimentados con otra de uso habitual. La tolerancia digestiva, los controles de calcio, fósforo, fosfatasas, proteinemia y densidad urinaria, así como también la pesquisa de anemia hemolítica no mostraron diferencias significativas entre ambos grupos.

El grupo alimentado con la fórmula en estudio mostró significativa menor incidencia de acidosis metabólica tardía en relación con el grupo control (9,1 y 45,1% respectivamente). En ambos grupos, sin embargo, el trastorno se corrigió espontáneamente y no modificó la curva ponderal. La nueva fórmula demostró ser adecuada para el manejo de recién nacidos de muy bajo peso.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la doctora Mireya Bravo su asesoría hematológica, y a las matronas Raquel Cáceres y Gloria Talciani su valiosa cooperación técnica.

REFERENCIAS

1. Chessex, P., Reichman B., Verellen G., Puter G., Smith, J., Heim, T., Swywe, P.: Quality of growth in premature infants fed their own mothers' milk J Pediatr 102: 107, 1983.
2. Fomon S. J., Ziegler E.E., Vásquez H., D.: Human Milk and the small premature infant. Am J Dis Child 131: 463, 1977.
3. Atkinson S.A., Bryan H. M. Anderson G. M.: Human Milk feeding in premature infants: Protein, fat and carbohydrate balances in the first two weeks of life. J Pediatr 99: 617, 1981.
4. American Academy of Pediatrics: Nutritional needs of Low-Birth-Weight Infants. Pediatrics 60: 519, 1977.
5. Tyson Jr., Lasky R., Mize Ch., Richards C., Beer A.: Growth, metabolic response, and development in very-low-birth-weight infant fed banked human milk of enriched formula. Neonatal findings. J Pediatr 103: 95, 1983.
6. Gauld G. E., Rassin D. K., Raiha M. C.: Milk protein quantity and quality in low-birth-weight infants. J Pediatr 90: 348, 1977.
7. Atkinson S. Radde I., Anderson H.: Macromineral balances in premature infants fed their own mother's milk or formula. J Pediatr 102: 99, 1983.
8. Tantibhedhyangkul P., Hashim S.: Medium-chain Triglyceride Feeding in Premature Infants. Effects on Fat and Nitrogen Absorption. Pediatrics 55: 359, 1970.
9. Watkins B.J.: Mechanism of fat absorption and the development of gastrointestinal function. Pediatr Clin North Am 22: 721, 1977.
10. Oliveros M., La Vera C., Cabrera W.: Crecimiento intrahospitalario del R.N.P.T. comparando leche maternizada con fórmulas especiales. XII. Cong. Peruano Ped. Cajamarca. XI, 1984.
11. Barnes L.A.: Nutrition for the low birth weight infants. Clin Perinatol 2: 183, 1975.
12. Davidson M., Levine S. Z. Barner Ch., Dann M.: Feeding studies in low birth weight infants: Relationships of dietary protein, fat and electrolyte to rates of weight gain, clinical courses and chemical concentrations. J Pediatr 70: 695, 1967.
13. Omans W. B., Barness L.A. Rose C.S., Gyorgy P.: Prolonged feeding studies in premature infants. J Pediatr 59: 951, 1961.
14. Shaw J.C.L.: Evidence of defective skeletal mineralisation in low-birth-weight infants: The absorption of calcium and fat. pediatrics 57: 16, 1971.
15. Tantibhedhyangkul P., Haskim S.A.: Clinical and physiologic aspect of medium chain-triglycerides: Alleviation of steatorrhea in premature infants. Bull N.Y Acad Med 47: 17, 1971.
16. Roy. C. Ste-Marie M., Chartrand L.: Correction of the malabsorption of the preterm infant with a medium chain triglycerides formula. J Pediatr 86: 446, 1975.
17. Fosbrooke A. S. Wharthon B. A.: "Added lactose" and "Added sucrose" cow's milk formula in nutrition of low birth weight babies. Arch Dis Child 50: 409, 1971.
18. Gauld G., Sturman J., Raiha, N.: Development of mammalian sulfur metabolism: absence of cystathionase in human fetal tissue. Pediatr Res 6: 538, 1972.
19. Moore A. Amsell Ch. Barrie H.: Metabolic Acidosis and infant feeding. Br Med J 1: 129, 1977.
20. Rose C.S. Gyorgy P.: Specificity of Hemolytic reaction in vitamin "E" Deficient Erythrocytes. A.M. J Physiol 168: 414, 1952.
21. Corrales R., Bravo M., Puratic O., Dupré A. M.: Anemia Hemolítica por carencia de vitamina "E" en Recién Nacido de Bajo Peso de nacimiento. I. Influencia de la Alimentación L.M. y NAN. Rev Chil Pediatr 52: 139, 1981.
22. Livia C., Oliveros M.: Crecimiento y desarrollo del Recién Nacido de Pretérmino 1.500 grs.: Estudio prospectivo comparando fórmula especial para Recién Nacidos de Bajo Peso. Sociedad Lat Amer de Invest Pediátricas. Chile 1985.
23. Senterre J.: Resultados de los balances metabólicos realizados en prematuros alimentados con ALPREM. Rapport d'essai clinique. U. de Liege-Belgique, 1979.
24. Von Sydow G.: A study of development of rickets in premature infants. Acta Paediatr Scand 2: 33, 1946.
25. Voyer M., Nobre I., Antener I., Colin A.: La alimentación del prematuro con una leche industrial conteniendo triglicéridos de cadena media. Ann Pediatr 6: 417, 1979.
26. Gordon H. H. Nitwsky H.M.: Studies of tocopherol deficiency in infants and children. Pediatrics. 21: 673, 1958.
27. Gross S., Melhorn D.K.: Vit. "E" dependent anemia in the premature infants. J Pediatr 85: 753, 1974.