

1. INTRODUCCIÓN

El número de recién nacidos pretérmino (RNPT) que sobrevive actualmente ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, siendo en ellos mayor la morbilidad, asociada frecuentemente a compromiso nutricional y restricción del crecimiento. Es por ello, que la adecuada nutrición en sus primeros meses de vida, constituye un reto para los especialistas que los atienden.

Un aporte insuficiente de proteínas, energía y otros nutrientes en esta etapa de la vida se ha relacionado con importantes consecuencias sobre la salud a corto, medio y largo plazo. Se conoce como nutrición óptima para el recién nacido (RN), aquella con la que se obtiene un crecimiento y desarrollo adecuado sin exceder las capacidades metabólicas y excretoras del sujeto. En los RNPT las recomendaciones de aporte energético van encaminadas a conseguir un crecimiento y retención de nutrientes similar al de la vida intrauterina, unido a un adecuado desarrollo funcional. (Agostoni, 2006).

El Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) apuesta por la lactancia materna para RNPT como práctica estándar, fortificándola cuando sea necesario para completar los requerimientos nutricionales. Como alternativa a la leche materna recomienda el empleo de fórmula para prematuros.

Las recomendaciones actuales de la ESPGHAN para los RNPT son: energía 110-135 kcal/kg/día; proteínas 3.5-4.0 gr/kg/día (3,2-3.6 gr/100kcal), recomendaciones mayores para los de muy bajo peso; lípidos 4.8-6.6 gr/kg/día (4.4-6 gr/100 kcal), hidratos de carbono 11.6-13.2 gr/kg/día (10.5-12 gr/100kcal); hierro 2-3 mg/kg/día (1.8-2.7 mg/100kcal); cinc 1.1-2.0 mg/kg/día (1.0-1.8 mg/100kcal); cobre 100-132 µg/kg/día (90-120 µg/100kcal). (Agostoni, 2010).

Un micronutriente crítico para los RNPT es el cinc. El cinc es esencial para la síntesis de enzimas que median la síntesis de aminos biógenas y el metabolismo. Juega un papel muy importante y bien definido en la función inmune y en el crecimiento (Prasad, 2013).

El conocimiento de la relación entre el aporte de cinc y el desarrollo y función cerebral ha sido investigado en múltiples disciplinas. A pesar de lo mucho que se sabe de sus papeles fisiológico, aún no se conocen los mecanismos precisos de la influencia de éste en el cerebro y el desarrollo neurológico. Su deficiencia tiene repercusión sobre la función cerebral en animales de experimentación, si ésta se produce durante el desarrollo cerebral temprano causa malformaciones estructurales, si se produce tardíamente, causa alteraciones microscópicas que alteran su función. Hay estudios que sugieren que ocurre un fenómeno similar en los humanos. (Sandstead, 2000).

Los suplementos de cinc se han ido utilizando de manera creciente en diferentes poblaciones pediátricas, sobretudo en países en vías de desarrollo, para prevenir o tratar enfermedades, la mayoría infecciosas.

1.1. CINC

Los minerales constituyen el 5% de la dieta pero son esenciales para la salud. Los macrominerales se definen como los minerales que son requeridos por adultos en cantidades mayores de 100 mg/día o constituyen menos del 1% del peso corporal total. Los elementos traza son aquellos minerales requeridos en cantidades entre 1 y 100 mg/día en adultos o aquellos que constituyen el 0,01% del peso corporal total.

El cinc es un oligoelemento esencial, presente en todos los tejidos y fluidos corporales. Está implicado en la regulación de células inflamatorias y en el crecimiento, reparación tisular, respuesta inmune y respuesta a la infección y en la tolerancia de carbohidratos y síntesis de hormonas testiculares. También influye en el desarrollo neurológico, siendo uno de los elementos traza más prevalentes en el cerebro y cerebelo.

Debe su rol biológico a su habilidad para formar fuertes lazos con ciertos aminoácidos, especialmente con histidina y cistina. Cuando se une a cuatro aminoácidos tiene un papel fundamental en mantener la estructura proteica y mantiene la estabilidad nuclear y la estructura de la histona. Si se une a tres aminoácidos juega su papel en la actividad metabólica de muchas proteínas. Aproximadamente 300 proteínas contienen cinc, incluyendo enzimas como la enzima convertidora de angiotensina, la fosfatasa alcalina y la anhidrasa carbónica. (Shankar AH. 1998) (Dreosti IE. 2001) (Hambridge. 2007).

El cinc está presente en los alimentos en contenido variable pero generalmente bajo. Los productos de origen marino y especialmente el marisco (ostras, crustáceos), son los más ricos en cinc, seguidos de las carnes rojas, los derivados lácteos, huevos y cereales integrales. Los vegetales, con excepción de las leguminosas, no son alimentos que presenten contenidos en cinc altos. Por todo ello, las verduras, hortalizas y frutas, grasas, pescados y dulces son fuentes pobres de cinc. (Florea DI. 2012).

En los alimentos el cinc se halla asociado particularmente a las proteínas y ácidos nucleicos, lo que va a condicionar en cierta medida su biodisponibilidad. El conocimiento actual sobre la homeostasis del cinc indica que los determinantes principales de su absorción son la cantidad ingerida y el volumen de fitatos de la dieta, que tienen efectos importantes en su biodisponibilidad. Así, el cinc proveniente de fuentes animales, es más fácilmente absorbible dada la presencia en los alimentos vegetales de ácido fítico, que forma complejos insolubles (Solomons. 2001). Otros factores como el consumo paralelo de suplementos o alimentos enriquecidos con calcio, cobre o hierro pueden dificultar la absorción del elemento.

Las recomendaciones de ingesta de cinc de la OMS varían según la edad y el sexo, llegando hasta los 3 mg/día en la infancia y los 8 mg/día para las mujeres y los 11 mg/día para los hombres, siendo los requerimientos mayores durante la gestación y la lactancia (12mg/día).

Su deficiencia genera un importante problema en niños y adolescentes, condicionando un trastorno nutricional que compromete múltiples sistemas orgánicos.

Se ha constatado que la administración de suplementos orales de cinc, en niños con déficit de este oligoelemento, logra mejorar la tasa de crecimiento. (Black MM. 2003).

Numerosos estudios clínicos, en diferentes ubicaciones geográficas y en distintas poblaciones, señalan que la diarrea y la neumonía presentan respuestas positivas al uso de suplementos de cinc.

1.1.1. Metabolismo del cinc

La absorción del cinc está regulada por transportadores que trabajan principalmente en el duodeno, el yeyuno y las nefronas. Existen dos tipos de transportadores que poseen papeles competitivos en la homeostasis del cinc. Los ZnT transportadores (SLC30) que funcionan reduciendo las concentraciones intracelulares del cinc y los Zip transportadores (SLC39) que las aumentan. Hay identificados hasta la fecha hasta nueve ZnT y quince Zip transportadores en humanos, siendo supra o infra-regulados en base a los niveles de cinc en vivo. (Tuerk MJ. 2009) (Wang K. 2002) (Maverakis E. 2007).

El cinc ingerido en la dieta es liberado por las enzimas pancreáticas (proteasas y lipasas entre otras) y forma complejos con diferentes ligandos como aminoácidos, fosfatos y ácidos orgánicos. La absorción de estos complejos se realiza fundamentalmente en el yeyuno con su transportador específico Zip4.1. (Liuzzi JP. 2004). Pueden ser absorbidos por difusión pasiva o uniéndose a la membrana apical de los enterocitos, donde el transporte es facilitado por la proteína metalotioneína (proteína de bajo peso molecular rica en cisteína). Son entonces internalizados en la célula y vertidos al torrente sanguíneo por los ZnT transportadores, o devueltos al intestino.

Una vez en el torrente sanguíneo, la mayor parte del cinc se une a la albúmina y llega al hígado por la circulación portal, de forma que el 70% del cinc plasmático se encuentra unido a la albúmina y el resto a la alfa-2-macroglobulina, transferrina y algunos aminoácidos como cisteína e histidina. (Maverakis E. 2007) (Liuzzi JP. 2004) (Lonnerdal B. 2000) (C. Rubio. 2007).

Este mecanismo de absorción es compartido con el hierro y el cobre por lo que, el consumo de altas cantidades de estos minerales puede disminuir potencialmente su absorción. La metalotioneína, metaloproteína que une cobre y otros cationes divalentes, es en el enterocito más ávida por el cobre que por el cinc. Así mismo, la absorción del cinc puede reducirse por la ingestión de sustancias que se unen al cinc como el cadmio, los fitatos o la fibra. (Lind T. 2003), generándose complejos insolubles que permanecen en el tracto gastro-intestinal siendo excretados por las heces. (Lonnerdal B. 2000).

Aproximadamente entre el 80 y el 85% del cinc es almacenado en el músculo esquelético (50-60%) y en el hueso (25-30%), teniendo un lento turnover. El hígado y la piel almacenan del 8 al 11% de las reservas corporales totales. La mayoría del cinc se pierde por secreciones pancreáticas, prostáticas, heces, orina, sudor, flúidos menstruales, células epiteliales y pelo. (Corbo M. 2013) (Tuerk MJ. 2009) (King JC. 2000) (Ganapathy S. 1999).

Sus niveles están regulados por mecanismos homeostáticos, cuando la ingesta de cinc es pequeña aumenta su absorción intestinal y disminuye su pérdida por la orina y tracto intestinal. Dado que no hay un órgano especializado en la regulación del cinc, es imprescindible su ingesta con la dieta diaria para mantener sus niveles.

1.1.2. Medición cinc:

Para valorar el estatus nutricional del cinc se suelen determinar sus niveles plasmáticos, siendo el valor promedio 15 micromol/L (100 µg/dl) que supone menos del 0.2% del cinc corporal total. No obstante, en ocasiones sus niveles plasmáticos pueden no corresponder con los niveles tisulares y no identificar así a los sujetos con deficiencia de cinc; además los niveles plasmáticos de cinc, sólo se alteran cuando sus depósitos están considerablemente disminuidos.

Es conocido que durante estados catabólicos, el cinc se libera y pasa a los tejidos extracelulares, por lo que las concentraciones plasmáticas pueden ser normales o incluso elevadas a pesar de existir una carencia.

Dado que el cinc es transportado en el plasma unido a la albúmina y en menor cuantía a la alfa 2- globulina, la existencia de hipoalbuminemia, infección u otras formas de estrés puede alterar sus niveles. Al comienzo de infecciones febriles o tras la administración de endotoxinas bacterianas se elevan los niveles de la interleuquina-1 (IL-1) que estimula la secreción de IL-6 y glucocorticoides, activando la síntesis hepática de metalotioneína, proteína intracelular que se une al cinc, lo que explicaría la disminución de sus niveles en plasma con las infecciones. No obstante, existen diversos trabajos que no encuentran diferencias significativas entre los niveles plasmáticos de cinc en niños con o sin infección, por lo que sus niveles plasmáticos pueden ser de utilidad para la valoración del estado nutricional de este elemento (Brown KH, 1998).

Debido a las dificultades para valorar la situación nutricional del cinc se ha utilizado la respuesta del crecimiento al suplemento de cinc como medio útil para detectar su déficit, habiendo diversos estudios en los cuales se llevan a cabo intervenciones nutricionales controladas, dirigidas a mejorar el crecimiento de los niños con bajo peso al nacer. (Friel JK. 1993) (Castillo-Durán C, 1995) (Lira PIC. 1998) (Díaz-Gómez NM.2003).

1.1.3. Cinc y prematuridad:

En los RNPT las necesidades nutricionales, para alcanzar el crecimiento óptimo durante el periodo neonatal, son mayores que en cualquier otro periodo de sus vidas. Se debe tener en cuenta que, nacen con menos reservas por tener disminuidos los depósitos intrauterinos de nutrientes, están sometidos a condiciones médicas como la acidosis, hipoxia, hipotensión arterial, infecciones, intervenciones quirúrgicas que hacen que aumenten sus requerimientos energéticos y en consecuencia sus necesidades nutricionales. Su tracto digestivo es fisiológicamente inmaduro, incluyendo motilidad reducida y actividad enzimática disminuída. Además, durante las primeras semanas de vida postnatal, van a experimentar una fase de crecimiento rápido de recuperación y las necesidades de oligoelementos van a ser mayores. (Díaz-Gomez. 2003) (Domenech. 2011) (Sunil Sawazal. 2010).

El cinc es uno de los oligoelementos más ampliamente estudiado en la alimentación de los lactantes. Hasta el 60% del cinc se adquiere durante el tercer trimestre de gestación por lo que los RNPT tienen altas tasas de déficit de cinc y por lo tanto, altos requerimientos dietéticos del mismo. (Malika D. 2010).

Los requerimientos de minerales del RNPT se pueden estimar identificando el aporte necesario para conseguir el ratio de acreción intrauterina de ese mineral, o las necesidades extrauterinas del mismo, para conseguir un adecuado crecimiento. La acreción intrauterina del cinc durante el tercer trimestre de gestación está entre 300 y 850 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$; sin embargo, los requerimientos para el crecimiento normal son menores. En general serán menores a mayor edad postconcepcional, desde los 500 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en la semana 27 de gestación a los 200-300 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ en las semanas 35-40.

Las recomendaciones actuales de los requerimientos de cinc para los RNPT se basan en el contenido del mismo en la leche materna o en el de las fórmulas diseñadas para prematuros. Unos aportes de 0.5-0.55 mg/100kcal (aproximadamente 0.60-0.75 mg/kg/día) parecían apropiados, sin embargo, guías de consenso más actuales, han aumentado las recomendaciones de ingesta de cinc a 1-2 mg/kg/día (1.0-1.8 mg/100kcal) o hasta 3 mg/kg/día para RNPT de muy bajo peso. (Griffin IJ. 2013) (Bhatia J. 2013).

El contenido declarado de cinc en la mayor parte de las fórmulas varía entre 0.5 y 0.8 mg/100 kcal (0,35-0,6 mg/100mL), mucho más bajo que las cifras de 1 a 1.8 mg/100 kcal recomendadas por la ESPGHAN en las fórmulas destinadas a recién nacidos prematuros.

Aunque la concentración de cinc en la leche materna sea inferior a la de vaca, su biodisponibilidad y absorción son mejores. El cinc se une a diferentes macromoléculas que afectan su biodisponibilidad siendo su absorción mejor, por un mecanismo en el que se ha implicado a la lactoferrina. (Dumrongwongsiri O. 2015). El coeficiente de absorción del cinc es del 60 % con leche materna, del 24% con leche humana fortificada, del 24 % con la leche de fórmula adaptada y del 14 % para las fórmulas adaptadas para pretérminos, estando en proporción inversa el coeficiente de absorción con el mayor contenido de cinc en las mismas, que oscila entre 0,5 y 1 mg/100mL. (Wastney ME. 1999) (Krebs NF. 1994).

Los RNPT alimentados con leche materna, a pesar de que su contenido en cinc tras un parto prematuro es mayor, pueden desarrollar deficiencia de cinc debido a que durante los primeros meses postparto su concentración declina de 0,4 a 1 mg/100mL hasta 0,06-0,37 mg/100mL. (Anderson GH. 1985) (Paupe A.1996) (Ehrenkranz RA. 1989) (Seung-Yeon K. 2012) (Tudehope. 2013)

Todo esto puede condicionar que la ingesta de cinc resulte insuficiente para cubrir las mayores demandas que presentan los niños con bajo peso al nacimiento y con ello su retraso en el crecimiento.

Algunos estudios han demostrado que la suplementación con cinc durante la lactancia mejora el desarrollo motor de los niños (Black MM. 1998). Los RNPT que consumen fórmulas para RNT experimentan una disminución de su ingesta entre los 3 y 12 meses de edad y, cuando la ingesta de cinc se eleva durante los primeros 6 meses de vida, se observa un mejor crecimiento lineal y desarrollo motor a los 12 meses. (Díaz-Gómez 2003). Otros estudios no objetivan ese efecto (Black MM. 2004).

1.1.4. Cinc y desarrollo neurológico:

Los RNPT de edad gestacional (EG) menor a 32 semanas son considerados recién nacidos de riesgo neurológico. El concepto de recién nacido de riesgo neurológico nace en Inglaterra en 1960 definiéndose como aquel niño que, por sus antecedentes pre, peri o postnatales, tiene más probabilidades de presentar, en los primeros años de la vida, problemas de desarrollo, pudiendo ser éstos cognitivos, motores, sensoriales o de comportamiento y, transitorios o definitivos.

Los avances en la medicina perinatal y las mejoras en la atención al embarazo, parto y al recién nacido de riesgo, en los últimos 20 años, han originado una disminución de la mortalidad neonatal en un 15-30 %, provocando una mayor supervivencia de los niños con riesgo de presentar secuelas psiconeurosensoriales. Por ello es fundamental un seguimiento neuroevolutivo desde el nacimiento hasta la edad escolar, con el fin de detectar precozmente alteraciones en su desarrollo e iniciar una atención precoz.

El cerebro es el órgano metabólicamente más activo del RNPT, los nutrientes y factores de crecimiento regulan el desarrollo cerebral durante la vida fetal y postnatal temprana. El cerebro en desarrollo durante las 24 y las 42 semanas de gestación, es particularmente vulnerable a los insultos nutricionales dada la rápida evolución de procesos neurológicos como la neurogénesis, diferenciación neuronal, sinaptogénesis y la mielinización. (Koletzko B. 2014)

Todos los nutrientes son importantes para el crecimiento y desarrollo neuronal pero algunos parecen tener mayor efecto durante el periodo fetal tardío y neonatal. Éstos incluyen hierro, cinc, selenio, yodo, vitamina A, colina y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. (Georgieff MK. 2007).

La importancia de estos nutrientes ha sido establecida primariamente a través de estudios de déficits nutricionales y del conocimiento de su papel en determinadas rutas metabólicas que comprometen el funcionamiento de neuronas y células gliales. (Rao R. 2000) (Kretchmer N. 1996).

El efecto de la deficiencia nutricional o de su suplementación en el cerebro en desarrollo va en función de los requerimientos cerebrales para ese nutriente en la ruta metabólica o componente estructural específico, y de las áreas que se estén desarrollando rápidamente en ese momento (Kretchmer N. 1996). De manera que, para una determinada región, un insulto nutricional temprano tendrá un mayor efecto en la proliferación neuronal, afectando consiguientemente al número de células. Sin embargo, un insulto nutricional más tardío, afectará a la diferenciación incluyendo el tamaño, la complejidad y, en el caso de las neuronas, la sinaptogénesis y la arborización dendrítica. (Winick M. 1969) (Stead JD. 2006).

Los nutrientes pueden afectar también la neurofarmacología y la neuropsicología. Las alteraciones neurofarmacológicas incluyen cambios en la síntesis de neurotransmisores y las neuropsicológicas cambios en el metabolismo y propagación de la señal. (Beard JL. 2003) (Rao R. 2003).

En el cerebro está almacenado el 1% del total de cinc corporal, estrechamente regulado por control homeostático. Su concentración aumenta gradualmente después del nacimiento hasta alcanzar aproximadamente 10 mg/kg de tejido en el cerebro adulto.

El cinc desempeña un papel en la formación de metaloenzimas necesaria para el funcionamiento cerebral (Taneja. 2005), participa en el funcionamiento de neurotransmisores tales como ácido γ -aminobutírico, N-Metil-D-aspartato, así como de vesículas secretoras y receptores postsinápticos de glutamato, con influencias potenciales en la cognición.

También tiene su función en la mielinización, esencial para el procesamiento de la información y la cognición. (Ebadi M. 1994) (Frederikson CJ. 1990). Este mineral también juega un importante papel como antioxidante, ya que funciona como parte del mecanismo de defensa del cuerpo contra daño de los radicales libres.

La deficiencia de cinc en el cerebro puede alterar la función cognitiva, afectando directamente la función de las neuronas, produciendo cambios en la estructura cerebral y de las proteínas o alterando la función hormonal. Su deficiencia se ha relacionado con cambios neurosensoriales, problemas psicológicos, temblor intencional, déficit de atención, nistagmo, depresión, ceguera nocturna, anosmia, demencia y disartria. (Corbo M, 2013).

La biología fetal y neonatal del cinc ha sido evaluada en modelos murinos y primates. Su déficit en fetos resulta en descenso del contenido cerebral de proteínas, ADN y ARN. (Duncan J. 1978). Estudios estructurales han demostrado la disminución de tejido cerebral en cerebelo, sistema límbico y corteza en ratas con deficiencia de cinc, así como alteraciones electroencefalográficas (Frederickson C. 1990) (Hesse G. 1979). Su déficit severo en animales se ha asociado a malformaciones estructurales tales como anencefalia, microcefalia e hidrocefalia. (Black MM. 1998).

El cortex órbito-frontal parece especialmente vulnerable, en modelos de monos rhesus se ha objetivado una pobre memoria a corto plazo (Golub MS. 1994). Estos hallazgos sugieren que el cinc es particularmente importante para el desarrollo del lóbulo temporal, frontal y del cerebelo.

Los fetos de madres con deficiencia de cinc muestran disminución de los movimientos fetales y en la variabilidad del latido cardiaco, lo que sugiere alteración del sistema nervioso autónomo (Merialdi M. 2004).

Son muchos los estudios realizados sobre el efecto de la suplementación de cinc en el desarrollo neurológico en la infancia, con diferentes situaciones nutricionales y distintas poblaciones analizadas, que han arrojado conclusiones dispares. Para algunos la suplementación mejoraba el desarrollo mental y motor y para otros no se objetivaba ningún efecto sobre el desarrollo. Además no existen recomendaciones estándar acerca de la ingesta óptima de cinc necesaria para tal efecto. (Black JL. 2009) (Siegel EH. 2011).

1.2. COBRE

El cobre es un oligoelemento esencial que actúa como cofactor de muchas enzimas importantes, como la ceruloplasmina, la elastasa, la citocromo oxidasa, y la superóxido dismutasa. Participa en el metabolismo energético cerebral, en el metabolismo dopaminérgico, tiene actividad antioxidante y juega su papel en el acúmulo de hierro (Georgieff M.K. 2007).

El contenido mayor de cobre se encuentra en el hígado y en el cerebro, produciéndose su acúmulo fundamentalmente durante el tercer trimestre de gestación.

En la dieta aproximadamente el 60% del cobre proviene de los alimentos vegetales como los granos y leguminosas. Otro 20% proviene del pescado y la carne.

Las manifestaciones de su deficiencia son anemia hipocrómica resistente al suplemento de hierro, neutropenia, trombocitopenia, apnea, osteoporosis y dificultad para la ganancia de peso.

Para valorar el estatus nutricional del cobre se usan los niveles del mismo en plasma o de la ceruloplasmina, la principal proteína ligando de cobre del plasma.

Los RNPT tienen, tanto el cobre sérico, como sus depósitos hepáticos disminuidos, manteniéndose bajos durante los primeros 4 y 6 meses postnatales e incrementándose sus requerimientos durante las fases en que existe un crecimiento más rápido.

El contenido en cobre de la leche materna disminuye rápidamente durante las primeras semanas de vida, de 0,7 mg/l a 0,2-0,4 mg/l, lo que puede provocar que el aporte del mismo sea menor del aconsejado por la OMS.

El contenido de cobre de la leche para lactantes a término es de 0.4 a 0.6 mg/l. Las fórmulas para prematuros, cuyas reservas hepáticas de cobre son menores, contienen 0.9-1.2 mg/l (90-120 µg/100kcal).

Comparativamente, la leche materna es la que tiene menor cantidad de cobre; sin embargo, su biodisponibilidad es mayor que en las fórmulas para lactantes.

Se sabe que la suplementación con cinc puede interferir en la absorción del cobre, recomendándose que la proporción molar cinc/cobre no supere el valor de 20 en las fórmulas infantiles.

Para conseguir el crecimiento esperado del RNPT, para unos aportes de cinc de 1,8 mg/kg/día son necesarios unos aportes de cobre de 200 µg/kg/día, aumentado hasta 250 µg/kg/día si los aportes de cinc son de 2,4 mg/kg/día. (Griffin. 2013) (Domellöf M. 2014).

1.3. DESARROLLO NEUROLÓGICO

El desarrollo psicomotor (DPM) es el término más utilizado para referirse a la progresiva adquisición de habilidades en el niño durante sus primeros años de vida. Es un proceso de cambio que está influenciado por la dotación genética y el ambiente. Corresponde tanto a la maduración de las estructuras nerviosas, como al aprendizaje que hace el niño descubriéndose a sí mismo y al mundo que lo rodea.

Se considera normal aquel desarrollo que adecúa la adquisición de habilidades con una determinada edad, a pesar de que no exista una clara limitación temporal entre lo aceptado como normal y lo patológico.

Una característica del desarrollo normal es la variabilidad. La progresiva adquisición de funciones normales en el niño no se realiza según un programa secuencial rígido, hay una variabilidad interindividual e intraindividual.

Dado que la fecha de nacimiento en los prematuros es anterior al momento previsto de parto, que es cuando el feto alcanza la madurez necesaria para sobrevivir en el medio extrauterino, a la hora de valorar tanto la somatometría, como el nivel de desarrollo de estos pacientes, se les aplica el concepto de edad corregida: la que tendría el niño si hubiera nacido a la 40ª semana de gestación. De esta forma se intenta compensar ese lapso de tiempo de vida intrauterina que les ha faltado y permite las valoraciones del desarrollo. La práctica habitual es utilizar la edad corregida hasta los 24 meses de vida, momento a partir del cual se estima que las variaciones de escasos meses ya no son significativas.

La valoración correcta del DPM permite el diagnóstico y tratamiento precoz de cualquier alteración que se detecte. (Volpe JJ. 2008) (Fenichel GM. 2010).

1.3.1. Evaluación del desarrollo neurológico:

Muchos han sido los esfuerzos para tratar de explicar la importancia de conocer el desarrollo psicomotor y de cómo éste puede ser influenciado en los primeros años de la infancia.

Con el paso del tiempo se han ido creando escalas cada vez más específicas que se pueden agrupar según el área o áreas del desarrollo psicomotor que pretenden evaluar.

La primera publicación sobre el desarrollo psicomotor se la debemos a Darwin en 1877. A comienzos del siglo XX Simon y Binet, comienzan a medir la inteligencia pero no es hasta el año 1911, cuando en la Universidad de Yale se comienza a estudiar el desarrollo de los niños por etapas (áreas motora, verbal, adaptación, reacciones personales y sociales). A partir de entonces contamos con los trabajos de Gesell y Amatruda, Bailey, Brunet-Lézine, André-Thomas, Saint-Anne y otros. EN 1967 se publicó el estudio de Denver y en 1970 las escalas de Mc Carthy. Todos ellos han contribuido a que ahora dispongamos de una batería de herramientas para la valoración del desarrollo neurológico.

Existen por un lado las llamadas “escalas del desarrollo”, cuyo valor es indudable en los estudios de investigación, para poder comparar diferentes poblaciones: Brunet-Lézine, Bayley y las escalas de Gesell y McCarthy. Por otro lado, contamos con los test de screening, que están destinados a diferenciar de una manera rápida y sencilla niños normales de aquellos con posibles anomalías del desarrollo. Permiten una aproximación a la situación de desarrollo del niño, pero no dan una puntuación, ni definen un grado de retraso puesto que, no son un instrumento de medida. Permiten repetidas aplicaciones y son baratos: el DDST (Denver developmental screening test), el test de Knobloch (derivado de Gesell) de 1980, el Stycar de Sheridan (1983) y la tabla de desarrollo de Haizea-Llevant (1991). (Artigas-Pallares J. 2011) (Campistol J. 2011).

A continuación se describirán las escalas del desarrollo utilizadas en nuestro estudio.

1.3.1.1. Las Escalas de Bayley del Desarrollo Infantil

Las Escalas de Bayley del Desarrollo Infantil (BSID; Bayley Scales of Infant Development), son unas de las pruebas de desarrollo más utilizadas para evaluar el desarrollo del niño en la primera infancia.

Estas escalas fueron creadas por Nancy Bayley, de la Universidad de Berkeley de Estados Unidos para valorar el estado de desarrollo en niños con edades comprendidas entre un mes y dos años y medio.

Se tipificaron sobre una muestra de 1262 niños, distribuidos en 14 grupos de edades homogéneas que abarcaban desde los 2 a los 30 meses. La muestra fue seleccionada para representar a toda la población de Estados Unidos.

Las BSID se agrupan en tres escalas diferentes: Escala Mental (EM), Escala de Psicomotricidad (EPM) y Registro del Comportamiento del Niño (RC).

En su 2ª Edición (BSID-II), revisión del test original de la autora en 1993, el objetivo es poder realizar un diagnóstico del retraso del desarrollo en edades comprendidas entre el mes y los 42 meses de vida y la planificación de estrategias de intervención. Se puede aplicar a niños prematuros, autistas o con retraso mental. Su aplicación sigue siendo individual y se estima el tiempo de administración en 25’ a 60’. La BSID-II también proporciona una serie de situaciones y tareas a los niños que tratan de captar su interés para que produzcan comportamientos o respuestas que mediante su observación, permiten evaluar su funcionamiento actual en el ámbito del desarrollo. Este instrumento conserva la estructura del anterior, compuesto por 3 escalas, la mental, la motriz y la clasificación del comportamiento. Esta segunda edición mantiene la solidez técnica y el amplio alcance de contenido de las escalas originales y se ha mejorado en:

- Los datos normativos se han actualizado de manera que se puede comparar con mayor validez el desarrollo del niño con un grupo de referencia;
- El rango de edad se ha extendido para proporcionar datos normativos;
- El contenido de las escalas se ha mejorado;
- Los materiales que sirven de estímulo se han vuelto a diseñar, dándoles color;
- La calidad psicométrica de las escalas se ha aumentado;
- La utilidad clínica de la escala es mayor.

La utilización de las tres partes complementarias de las BSID proporciona una evaluación comprensiva del desarrollo del niño y un medio para compararlo con los niños de su edad. (Perez-López, 2012).

La Escala Mental (EM):

Consta de 178 elementos agrupados para evaluar los siguientes aspectos:

- ✗ Agudeza sensorial, discriminación y capacidad de respuesta a estímulos.
- ✗ Adquisición temprana de la “constancia de objetos” y de la memoria, aprendizaje y capacidad para resolver problemas.
- ✗ Vocalizaciones al comienzo de la comunicación verbal.
- ✗ Capacidad temprana para generalizar y clasificar.

Los resultados de la aplicación de la EM se expresan como puntuaciones típicas o Índices de Desarrollo Mental (IDM).

La Escala de Psicomotricidad (EPM):

Consta de 111 ítems que proporcionan una medida del grado de control del cuerpo, la coordinación de los músculos grandes y la habilidad manipulativa de manos y dedos.

Va dirigida específicamente a los comportamientos que implican destreza y coordinación psicomotora, y no está relacionada con las funciones que por su naturaleza se denominan comúnmente “mentales” o “inteligentes”.

Los resultados de la aplicación de esta escala se expresan como puntuaciones típicas o Índices de Desarrollo Psicomotor (IDPM).

El Registro del Comportamiento del Niño:

Consta de 30 ítems y proporciona información sobre la naturaleza de las conductas sociales y objetivas del niño hacia su ambiente, según se expresen en actitudes, intereses, emociones, nivel de actividad y tendencia a alcanzar o abandonar la estimulación.

También recoge información cualitativa de la conducta del niño en interacción con la madre y con extraños (evaluador) en una variedad de situaciones.

Tras la aplicación de las escalas se obtiene una puntuación directa de cada una de ellas que puede convertirse mediante unas tablas (puntuaciones típicas normalizadas mediante distribución de frecuencias acumuladas y curvas de normalidad) en los Índices de Desarrollo Mental y Psicomotor.

No se recomienda calcular el cociente intelectual, puesto que no existe evidencia en sus investigaciones que soporte este tipo de interpretación. Respecto a la interpretación de los índices, el manual únicamente informa de que tales índices son una puntuación típica normalizada que tiene las mismas características numéricas que el conocido CI.

Las puntuaciones de IDM e IDP generalmente difieren en pocos puntos. Los datos estadísticos que ofrecen permiten afirmar que una diferencia de 20 o más puntos entre ellos puede ser considerada significativa.

La estratificación de los resultados de las puntuaciones obtenidas es la siguiente:

- a) $< o = 69$ desarrollo significativamente retrasado;
- b) 70-89 leve retraso en el desarrollo;
- c) 85-114 desarrollo en límites normales;
- d) $> o = 115$ desarrollo acelerado.

El valor de los índices derivados de las EM y EPM reside en que proporcionan una base para establecer el nivel relativo actual y, por tanto, el alcance de cualquier desviación de las expectativas normales. También proporcionan una base para introducir unas medidas tempranas de tipo correctivo cuando el niño manifiesta signos evidentes de retraso mental o de desarrollo psicomotor. (Bayley N. 1993).

1.3.1.2. Escalas McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad para Niños

Las Escalas McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad para Niños (MSCA, “McCarthy Scales of Children’s Abilities”) fueron diseñadas para satisfacer la necesidad de un instrumento unitario que facilitara la evaluación del nivel intelectual general en niños de corta edad y el desarrollo de algunas de sus capacidades específicas.

Fue diseñada para ser aplicada a niños de edades comprendidas entre los 2 años y medio y los 8 años y medio, y la tipificación original se basó en una muestra de 1000 niños de Estados Unidos, estratificada según edad, sexo, raza, región geográfica y ocupación del padre.

En la actualidad, se adelantan estudios de estandarización de las MSCA en población española. Una primera aproximación a la construcción de estos baremos fue la recolección de una muestra de niños superior a los 400 casos distribuidos entre las edades comprendidas entre 4 y 8 años, cuya baremación se encuentra disponible actualmente junto con los baremos americanos en la edición actual de esta prueba.

Los tests de las MSCA constan una amplia serie de tareas cognitivas y motrices de carácter lúdico para evitar ansiedad en la evaluación, tomándose una muestra muy amplia de conductas y tareas que el niño realiza sin dificultad porque le resultan agradables.

Las MSCA son de aplicación individual en aproximadamente 45 minutos. Contienen 18 tests independientes que evalúan aspectos cognitivos y psicomotores del desarrollo del niño permitiendo obtener puntuaciones o índices (derivados de una observación sistemática) de diferentes conductas cognitivas y motoras en seis escalas: Verbal, Perceptivo-manipulativa, Numérica, General Cognitiva o Índice General Intelectual, Memoria y Motricidad.

La Escala Verbal:

Los tests que constituyen esta escala evalúan la aptitud del niño para expresarse verbalmente, así como la madurez de sus conceptos verbales.

Se le pide que responda con una palabra, frase o párrafo a muy diferentes elementos que exigen procesos mentales tales como memoria de pequeños o amplios contenidos, pensamiento divergente y razonamiento deductivo.

La aptitud verbal, tal como ha sido evaluada por las escalas tradicionales, ha demostrado ser un excelente predictor de los resultados escolares.

Los tests que integran esta escala son *Memoria pictórica*, *Vocabulario*, *Memoria verbal*, *Fluencia verbal* y *Opuestos*.

La Escala Perceptivo-manipulativa:

Está formada por tareas de tipo lúdico que no exigen del niño respuestas verbales, y evalúan su capacidad de razonamiento mediante la manipulación de materiales.

Pone en ejercicio aptitudes como la imitación, la clasificación lógica y la organización visual en diferentes tareas espaciales, perceptivo-visuales y conceptuales.

La aptitud verbal está sólo implicada en el sentido de que el niño tiene que comprender las instrucciones verbales del examinador.

Las tareas implicadas en esta escala incluyen *Construcción con cubos*, *Rompecabezas*, *Secuencia de golpeo*, *Orientación derecha-izquierda*, *Copia de dibujos*, *Dibujo de un niño* y *Formación de conceptos*.

La Escala Numérica:

Esta escala evalúa en el niño su facilidad para los números y su comprensión de términos cuantitativos.

En la construcción de los tests que componen esta escala, siempre que fue posible, se evitaron aquellos elementos propios de las tareas escolares, y entre los existentes solamente unos pocos de los más difíciles parecen aludir a dichas actividades.

Su contenido está muy relacionado con los intereses de los niños, y la solución de cada elemento requiere un solo paso y no un proceso secuencial. Por tanto, la Escala Numérica intenta más evaluar la “aptitud” numérica del sujeto que explorar el límite superior de su habilidad para el cálculo.

En muchos niños la aptitud numérica está muy relacionada con el interés por los números; en su vida cotidiana el pequeño revela pronto su interés contando y distribuyendo los objetos preguntando “¿Cuánto?” o “¿Cuántos”?, sobre todo lo que le rodea.

Los tests de Cálculo, Memoria numérica y Recuento y distribución, integran esta escala.

La Escala General Cognitiva (EGC):

Está constituida por los tests que forman las *Escalas Verbal, Perceptivo-manipulativa y Numérica*.

Todas estas tareas son de naturaleza cognitiva y, en su conjunto, permiten una evaluación de los procesos mentales generales del sujeto.

Sólo existen tres tests de las MSCA (*Coordinación de piernas, Coordinación de brazos y Acción imitativa*) no incluidos en la EGC, porque implican más una actividad motora que una aptitud cognitiva.

El Índice General Cognitivo (GCI):

Muestra el nivel intelectual del niño en relación con el de otros sujetos de su misma edad cronológica.

Aunque su media (100) y desviación típica (16) son esencialmente los mismos parámetros utilizados para definir los cocientes intelectuales (CI) obtenidos en muchos tests psicológicos, en las MCA se ha evitado deliberadamente emplear el concepto CI, a causa de las deficientes interpretaciones que ha tenido el concepto y de las desafortunadas connotaciones con las que ha venido asociado.

El GCI se presenta como una indicación del desarrollo de los procesos mentales del niño en un momento dado de su vida; no debe interpretarse como inmutable en un determinado sujeto, ni considerarlo tampoco como un reflejo de sólo los factores genéticos o sólo los factores ambientales.

Más bien el GCI representa la capacidad del niño para integrar los aprendizajes acumulados y adaptarlos a las tareas del MSCA cuando se le aplican los tests.

Este Índice tiene su máxima utilidad cuando se le considera en el contexto de los índices de las otras cinco escalas.

Es el perfil de las puntuaciones del sujeto, más que cualquier puntuación específica, lo que muestra su madurez general (en comportamiento y desarrollo) en las áreas intelectual y de motricidad, a la vez que señala sus puntos fuertes y débiles en dichos aspectos.

La Escala de Memoria:

Cada uno de los tests que componen esta escala evalúa en el niño la memoria de materias o contenidos de pequeña amplitud.

Memoria pictórica y Secuencia de golpeo presentan, simultáneamente, estímulos visuales y auditivos; *Memoria verbal y Memoria numérica* sólo incluyen estímulos auditivos.

La medida de la memoria en dos modalidades (se requieren respuestas verbales y no verbales, y utilizan diferentes estímulos; dibujos, notas musicales, palabras y números), permite una evaluación extensiva del niño en esta importante dimensión actitudinal.

Las puntuaciones en las tareas nemotécnicas están determinadas, parcialmente, en función de la capacidad del niño para abordar el contenido específico a memorizar. Por ejemplo, la puntuación de Memoria verbal suele relacionarse con el conjunto de las aptitudes verbales, y la de Memoria numérica con la facilidad para los números. Por esta razón, los tests de esta escala puntúan también en las Escalas Verbal, Perceptivo-manipulativa y Numérica.

La Escala de Motricidad:

Estos tests evalúan la coordinación del niño en la ejecución de diferentes tareas motoras finas y no finas.

Coordinación de piernas, Coordinación de brazos y Acción imitativa permiten evaluar la aptitud motora no fina, mientras que *Copia de dibujos y Dibujo de un niño* (que tienen bastante contenido cognitivo y, por tanto, están incluidas también en las escalas PM y GC) miden la coordinación motora fina que se pone de manifiesto a través de la coordinación manual y la destreza digital.

La Escala de Motricidad es más apropiada para evaluar a los niños pequeños que a los mayores; no obstante, es en estas edades tempranas cuando la capacidad motórica es más importante desde el punto de vista del desarrollo.

El *Índice de Motricidad* del niño refleja su nivel de desarrollo y es un dato vital para complementar la imagen revelada por el GCI y por los índices específicos en las áreas cognitivas.

La puntuación en cada escala se basa en una suma ponderada de las puntuaciones directas de los tests que las componen. Las ponderaciones de los tests se establecieron en virtud de la importancia de la capacidad que miden, y del tamaño de la desviación típica de las puntuaciones directas en los grupos normativos. Los valores empleados para ponderar los tests fueron 1, $\frac{1}{2}$ y 2. Los tests incluidos en dos o más escalas conservan la misma ponderación en todas ellas.

En cada una de las seis escalas, la puntuación del sujeto se transforma en una puntuación típica (denominada Índice), de acuerdo con su edad cronológica.

La media se ha situado convencionalmente en 50 y la desviación típica presenta un valor de 10, y se han denominado Índice Verbal, Índice Perceptivo-manipulativo, etcétera. El GCI, tiene una media de 100 y una desviación típica de 16.

La confiabilidad de las MSCA se estimó mediante el cálculo de los coeficientes de consistencia interna (dos mitades con la corrección de Spearman-Brown) y estabilidad, así como el cálculo de los errores típicos de medida. En la EGC el coeficiente promedio de fiabilidad por el procedimiento de dos mitades para los grupos de edad fue de 0.93. Los promedios en las demás escalas varían de 0.79 a 0.88. Los coeficientes de fiabilidad

también reflejan un alto grado de estabilidad, con un valor aproximado e 0.90 en la EGC y correlaciones que variaban de 0.75 y 0.89 en las demás escalas.

Interpretación del GCI y la Edad Mental

GCI:

El GCI es una puntuación típica, no un cociente. Al obtener el GCI, la edad cronológica se utiliza únicamente para elegir la tabla apropiada de baremos, de forma que los resultados de un niño puedan ser comparados con los del grupo de su misma edad.

A la hora de la interpretación, por razones de tipo práctico, la media y desviación típica de los GCI se ha prefijado en los valores 100 y 16, respectivamente.

Por tanto, un niño que obtiene un GCI de 100 tienen un GCI de tipo promedio en relación con los niños de su misma edad; un GCI de 84 se sitúa a una desviación típica por debajo de la media, mientras que un GCI de 116 significa una desviación típica por encima de la media.

Los GCI presentados en las tablas de baremos varían de 50 a 150, es decir, poco más de 3 desviaciones típicas a ambos lados de la media. Las puntuaciones de todos los niños de la muestra de tipificación se encontraban entre estos límites.

A pesar de las muy fundadas críticas que ha tenido este concepto de edad mental, existen ocasiones en la labor clínica y educativa o escolar en que útil dicho concepto. A veces, interesa citar una edad mental cuando ante los padres se interpretan las puntuaciones de un niño “desviado” del promedio. Este tipo de interpretación es útil también para aquellos profesores de niños de corta edad y otros educadores que tienen una experiencia muy limitada en exámenes psicológicos.

Los índices son puntuaciones típicas y el cálculo de la edad mental no es un paso intermedio para obtener el GCI. Sin embargo, se han estimado las edades mentales correspondientes a los valores del GCI para los diferentes grupos de edades. (McCarthy D. 1977).

2. JUSTIFICACIÓN

El crecimiento y el desarrollo humano es el resultado de la interacción entre factores genéticos, hormonales y ambientales, especialmente la nutrición.

Se sabe que el déficit de cinc en la infancia puede tener una repercusión negativa. En el sistema endocrino condiciona un fallo en el crecimiento. A nivel cerebral puede alterar la función cognitiva, afectando directamente la función de las neuronas, por cambios en la estructura cerebral o alterando la función de las hormonas que intervienen en el desarrollo cerebral.

Otras manifestaciones clínicas asociadas con el déficit de cinc incluyen: hipogonadismo, ceguera, disgeusia, diarrea y mayor susceptibilidad a las infecciones.

La relación entre el estatus de cinc y el crecimiento en los niños con bajo peso al nacer ha centrado la atención de algunos autores, dado que estos niños tienen un riesgo elevado de déficit de cinc y con frecuencia presentan un retraso del crecimiento.

Por otro lado, los estudios realizados sobre el efecto de la suplementación de cinc en el desarrollo neurológico en la infancia, han arrojado conclusiones dispares.

Es por ello que hemos decidido abordar este campo de la investigación.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Analizar el efecto de la administración precoz de suplementos de cinc en el crecimiento y en el desarrollo neurológico de niños prematuros.

Objetivo secundario:

Valorar si el efecto obtenido en el crecimiento lineal es mayor cuando la administración de suplementos de cinc se realiza con una fórmula para prematuros, que tiene un contenido mayor en energía y proteínas, en comparación con las fórmulas estándar para lactantes nacidos a término, utilizadas en un estudio previo.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Sujetos del estudio:

Para calcular el tamaño de la muestra, se aplicó la fórmula: $n = [(2 \times s^2) / \theta^2] \times f$ donde n es el número de sujetos a estudiar, s es la varianza de la variable investigada, θ es el nivel de sensibilidad en la comparación, la diferencia de medias que se pretende detectar entre los dos grupos de estudio en la variable investigada y f , cuantifica el nivel de protección ante los errores de primera y de segunda especie (α y β), es igual a: $(Z_\alpha + Z_\beta)^2$. Los valores Z son los valores de la distribución normal o gaussiana a que corresponden la probabilidad de error α y β .

Para una potencia del 99% ($\beta=0.01$), un riesgo de cometer un error de primera especie del 5% ($\alpha=0.05$) y una prueba estadística de una cola, o unilateral, en las correspondientes tablas se obtiene un valor de f de 15.68.

Se sabe que la velocidad de crecimiento en el primer año de vida es de unos 24 cm/año y que la desviación típica es de 2 cm. Para detectar una diferencia en la velocidad de crecimiento en talla de 2 cm, aplicando la fórmula anterior: Sensibilidad: $\theta=2$ Variabilidad: $s^2= 2^2= 4$ - Protección errores: $\alpha=0.05$ y $\beta=0.01$; $f=15.68$ Tamaño muestral: $n = [(2 \times 4) / 2^2] \times 15.68$, se necesitan estudiar 31 niños en cada grupo, 62 en los dos grupos (suplementado y control) $n= 62$

Se consideró como previsible un 7% de pérdidas. Para compensar estas pérdidas se ajustó el cálculo del tamaño muestral, mediante la fórmula: $N = n \times [1 / (1-d)]$, siendo d el porcentaje esperado de pérdidas (7%) $N = 62 \times [1 / (1-0.07)]$, $N = 67$, aproximadamente. En base a ello se consideró que se necesitaba la aleatorización del tratamiento a un total de 67 niños.

Los lactantes prematuros incluidos en el estudio fueron seleccionados al azar de entre aquellos niños ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario de Canarias.

4.1.1. Criterios de inclusión:

- Edad gestacional inferior a las 37 semanas.
- Peso al nacimiento comprendido entre 1000 y 2200 gramos.
- Peso adecuado a la edad gestacional (PAEG) (peso al nacimiento entre el percentil 10 y 90 de las curvas de peso-edad gestacional de Lubchenco).
- Situación clínica estable.
- Alimentación enteral completa (>150 ml/kg/día) con fórmula láctea administrada por succión o por sonda nasogástrica.
- Consentimiento informado de los padres para participar en el estudio.

4.1.2. Criterios de exclusión:

- Lactancia materna exclusiva.
- Imposibilidad de acudir a las consultas de seguimiento a los 36 y 40 semanas de edad postconcepcional y a los 3, 6, 12 y 24 meses de edad postnatal corregida y a los 5 años.
- Presentar cualquier alteración o enfermedad grave que pueda afectar el crecimiento o el desarrollo neurológico (broncodisplasia pulmonar severa, hemorragia cerebral, hidrocefalia).

4.2. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio unicéntrico, prospectivo, de distribución aleatoria, doble ciego, controlado con placebo, en dos grupos paralelos de lactantes.

4.2.1. Aleatorización:

Entre los 5-7 días de vida se seleccionaron aquellos lactantes que cumplían todos los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Una vez que los padres fueron informados sobre los procedimientos del estudio y dieron su consentimiento por escrito, una persona que no intervino en los controles evolutivos de seguimiento, asignó a cada niño a uno de los dos grupos de estudio (al grupo placebo, alimentados con una fórmula láctea para prematuros, o al grupo suplementado, alimentados con la misma fórmula suplementada con cinc y cobre), mediante una letra (A o B) a razón de 1:1.

4.2.2. Técnicas de enmascaramiento:

Con el objetivo de conservar el carácter de doble ciego, la persona encargada de suministrar las fórmulas lácteas a los padres de cada grupo del estudio, letra A o B en función de suplementada o no, no intervino en los controles evolutivos.

Así mismo, los investigadores encargados del seguimiento directo del paciente (examen físico, determinaciones analíticas, escala de neurodesarrollo) desconocían el grupo al que había sido asignado el paciente.

Los padres desconocían el grupo en el que estaban incluidos sus hijos, no estando especificado el contenido de las fórmulas en la etiqueta de los envases suministrados.

4.2.3. Esquema de tratamiento:

Los suplementos se añadieron a la fórmula láctea durante su elaboración (por la industria de alimentación infantil), de manera que se alcanzara una concentración final de cinc de 1.2 mg/100ml (1.48 mg/100 kcal) y de cobre de 95 µg/100ml (118 µg/100 kcal).

Dado que el cinc puede inhibir la absorción del cobre, en un estudio previo aumentamos ligeramente el aporte de cobre en la fórmula suplementada (60 µg/100ml frente a los 40 µg/100ml en el grupo placebo), pero a pesar de ello estos niños mostraron niveles séricos de cobre más bajos que los del grupo placebo, si bien en ningún caso se situaron por debajo del rango normal. En el estudio actual incrementaremos el contenido de cobre en la fórmula suplementada hasta 95 µg/100ml.

Tanto este aporte de cobre, como el de cinc (1.2 mg/100ml), se mantiene dentro de los límites recomendados para la composición de las fórmulas destinadas a lactantes con bajo peso al nacimiento.

En el grupo placebo se administró la misma fórmula sin suplementar, con un contenido de 0.6 mg/100ml de cinc (0.79 mg/100 kcal) y 72 µg/100ml de cobre (89 µg/100 kcal).

Los demás componentes de las fórmulas eran iguales para los dos grupos.

	Fórmula RNPT (100ml)	Fórmula suplementada (100ml)
Energía (kcal)	81.0	81.0
Proteínas (gr)	2.3	2.3
Grasas (gr)	4.1	4.1
Hidratos carbono (gr)	8.5	8.5
Cinc (mg)	0.6	1.2
Cobre (µg)	72.0	95.0

La fórmula suplementada con cinc y cobre se administró desde las 36 semanas de edad postconcepcional hasta los 4 meses de edad postnatal corregida.

Los lactantes prematuros incluidos en los dos grupos de estudio recibieron, a partir de los 15 días de vida postnatal, 5 mg/día de sulfato ferroso, como prevención de la anemia ferropénica y 200 UI/día de vitamina D3, como prevención del raquitismo, ambos por vía oral.

El preparado de hierro se administró 20-30 minutos antes de la toma de leche, para mejorar su absorción. Se ha descrito que el hierro, cuando se administra en dosis altas, puede interferir en la absorción del cinc.

La pauta de administración seguida en nuestro estudio (una sola vez al día, 20 minutos antes de la toma y a una dosis baja) es poco probable que pueda afectar la absorción del cinc suministrado con la fórmula.

Dado que el cinc es un nutriente, este estudio no se trata de un ensayo clínico con medicamentos, siendo suficiente el consentimiento informado de los padres, o representantes legales, que en todo los casos se solicitó por escrito y tras explicarles los objetivos del estudio, beneficios y riesgos previstos, así como los procedimientos que se iban a seguir en el estudio.

4.2.4. Desarrollo del estudio:

Los datos iniciales fueron recogidos en la unidad neonatal a las 36 semanas de edad postconcepcional, momento en que se inició la administración de las fórmulas suplementada o no.

Tras ser dados de alta del hospital se proporcionó a los padres las fórmulas lácteas y se les dio instrucciones sobre cómo prepararlas. También se les indicó que no administraran ningún otro alimento distinto de la fórmula infantil hasta la visita de los 3 meses de edad postnatal corregida.

Se realizaron controles clínicos a las 36 y 40 semanas de edad postconcepcional (EPC) y a los 3, 6, 12 y 24 meses de edad corregida (EC), calculada, descontando a su edad postnatal el tiempo de prematuridad, y uno final en edad escolar, media de 5 años.

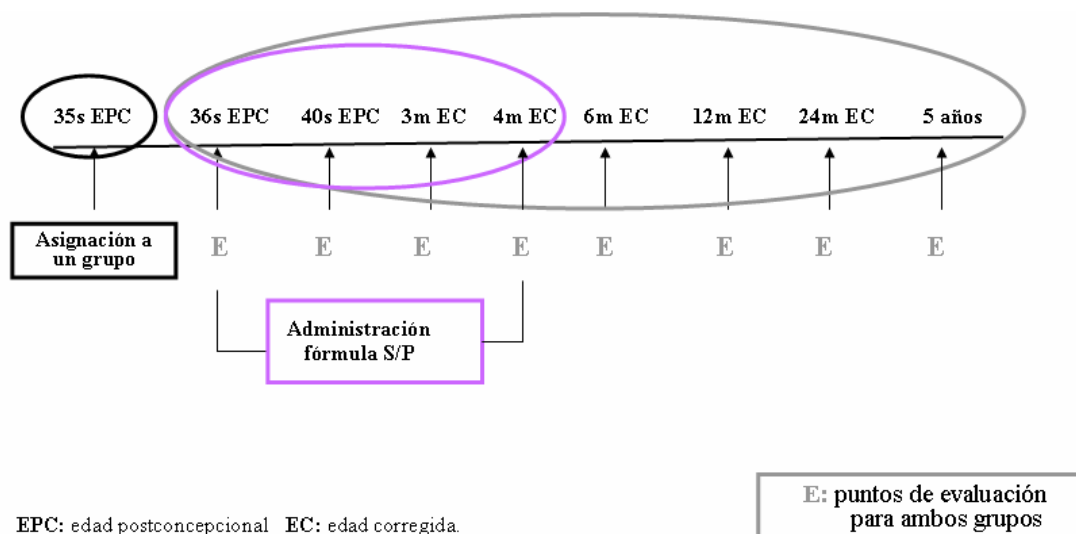
Al inicio del estudio y en los controles de las 40 semanas de EPC y los 3, 6, 12 meses de EC se extrajeron muestras de sangre para las determinaciones de cinc y cobre así como una analítica rutinaria (hemograma, función hepática y renal, estudio del hierro). Las muestras de suero se congelaron a -40°C hasta el momento de su utilización.

En cada visita se recogió una encuesta alimentaria de 3 días hasta la visita de los 12 meses, anotando el tipo y la cantidad de alimentos consumidos. Se registró toda la medicación, incluidas las vitaminas y minerales, que el niño hubiera recibido desde la última revisión y las razones de su empleo.

En cada una de las evaluaciones a lo largo del estudio se realizó al paciente un examen físico, incluyendo mediciones antropométricas y se estimó el agua corporal total por impedancia bioeléctrica. Esta técnica sencilla y no invasiva, se basa en el hecho de que la velocidad de conducción de una señal eléctrica es mayor en los tejidos libres de grasa (debido a su contenido en agua y electrolitos) que en los tejidos grasos. (Tang W. 1997) (Lafeber HN.1999). De esta manera la impedancia (Z) puede ser utilizada para estimar en volumen total de agua corporal, lo que nos permitirá valorar los cambios en la composición corporal de los niños prematuros.

Para valorar el desarrollo neurológico a los 6 y 24 meses de edad corregida se aplicó la escala Bayley II de Desarrollo Infantil (BSID) y sobre los 5 años la escala McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad (MSCA).

El desarrollo inicialmente previsto del estudio fue el siguiente:



4.2.5. Variables estudiadas:

Se incluyeron en el estudio las siguientes variables:

- Peso al nacimiento, expresado en gramos.
- Edad gestacional, expresada en semanas.
- Puntuación del test de Apgar.
- Sexo.
- Nivel socioeconómico.
- Variables antropométricas:
 - o peso (gr),
 - o longitud (cm),
 - o perímetro cefálico (cm),
 - o perímetro braquial (cm).
- Porcentaje de grasa corporal, estimada por impedancia bioeléctrica.
- Ingesta diaria de energía, proteínas, cobre y cinc.
- Niveles de cinc y de cobre en suero.
- Puntuaciones obtenidas en la escala Bayley II de desarrollo infantil y McCarthy de aptitudes y psicomotricidad.

4.2.6. Descripción de los métodos:

1. La edad gestacional se estimó a partir de la historia materna y el test de Dubowitz.
2. El peso al nacimiento se recogió del historial clínico del paciente.
3. El nivel socioeconómico de la familia se obtuvo durante la entrevista con los padres y según la puntuación de Álvarez –Dardet, teniendo en cuenta el nivel de estudios de ambos padres así como la profesión desempeñada en el momento de la encuesta o en el último año.

Clasificación de la clase social en función de la ocupación:

Grupo I: **Ia** Trabajadores manuales cualificados, **Ib** Trabajadores manuales semicualificados, **Ic** Trabajadores manuales no cualificados. **Id** Amas de casa.

Grupo II: **Ia** Empleados de tipo administrativo, trabajadores de servicios personales y de seguridad. **Ib** Trabajadores por cuenta propia. **Ic** Supervisores de trabajadores manuales.

Grupo III: Profesiones asociadas a titulaciones universitarias.

Clasificación del nivel de estudios:

Nivel I: **Ia** Sin estudios. **Ib** Primer grado (Primaria).

Nivel II: **Ia** ESO. **Ib** Bachillerato.

Nivel III: Estudios universitarios.

4. Las medidas antropométricas fueron obtenidas siempre por la misma persona, siguiendo la técnica descrita por Tanner, empleando los siguientes instrumentos:
 - Longitud: se midió en posición supina, con una aproximación de 0.1 cm, utilizando un tallímetro pediátrico Holtain de lectura directa en una escala de mm de 300 a 940.
 - Perímetro cefálico y braquial: se midió con una cinta métrica metálica que, al ser inextensible, evita los errores debidos a este factor.
 - Peso del niño desnudo, utilizando una báscula pesabebés electrónica, con una precisión de ± 5 gr.

5. Para calcular la puntuación Z o score de desviación estándar, de cada variable antropométrica, se utilizaron como valores de referencia las tablas de crecimiento intrauterino de Largo y cols (Largo RH. 1980) hasta las 40 semanas de EPM y las tablas de Hernández y cols (Hernández M. 1985) posteriormente, teniendo en cuenta la edad corregida para el tiempo de prematuridad.
6. Para la valoración del agua corporal total por impedancia bioeléctrica (Z), hemos utilizado el Maltron, con una configuración de electrodos tetrapolar, que introduce una corriente alterna de 800 mA a una frecuencia fija de 50 kHz. Realizamos las medidas usando electrodos de 1 cm de diámetro, colocados en la posición estándar. Se calculó el índice de impedancia bioeléctrica (I.IB), dividiendo la longitud al cuadrado por el valor de la impedancia bioeléctrica (L^2/Z). Aplicamos la ecuación predictiva de Kushner et al. (Clin Nutr 1992; 56: 835-839) para estimar el agua corporal total.
7. La ingesta diaria media de energía, proteínas, cinc y cobre se calculó a partir de los datos recogidos en una encuesta alimentaria de 3 días. Durante la hospitalización una enfermera de la unidad neonatal anotó el volumen de leche administrado en cada toma. Tras el alta del hospital, los padres cumplimentaron la encuesta, especificando el tipo y la cantidad de alimentos consumidos, usando medidas caseras. El contenido en nutrientes se calculó a partir de la información proporcionada por los fabricantes de la fórmula láctea y de alimentos infantiles y a partir de tablas de composición de alimentos (Holland B, Welch AA, Unwin ID, Buss DH, Paul AA, Southgate D. McCance and Winddowson's The composition of foods. Londres: Royal Society of Chemistry and Ministry of Agriculture, Fisheries and Food. 1991).
8. La concentración de cinc y cobre se midió mediante espectrofotometría de absorción atómica empleando un espectrofotómetro Pelkin Elmer. Se utilizó material plástico desechable para evitar que se contaminaran las muestras con los minerales que se iban a estudiar.
9. La desarrollo neurológico se calculó aplicando las siguientes escalas del desarrollo infantil:
 - **Bayley II de Desarrollo Infantil**, diseñada para valorar el estado de desarrollo en niños con edades comprendidas entre un mes y tres años y medio.
 - **McCarthy de Aptitudes y Psicomotricidad**, diseñada para ser aplicada a niños de edades comprendidas entre los 2 años y medio y los 8 años y medio.

4.2.7. Aspectos éticos:

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Canarias, de acuerdo con los Principios de la Declaración de Helsinki.

4.2.7.1. Consentimiento Informado

Se obtuvo el consentimiento informado de los representantes legales, al tratarse de menores de edad, de cada sujeto del estudio. Previo a la inclusión de los pacientes sus representantes legales fueron informados de los objetivos, beneficios, incomodidades y riesgos previstos, otorgando su consentimiento por escrito y recibiendo una hoja de información sobre el producto y los procedimientos del estudio.

Se explicó la posibilidad de revocar su consentimiento en cualquier momento, por la razón que fuera, sin que por ello se derivara responsabilidad o perjuicio alguno. Así como la libertad para denegar la participación en el estudio.

4.2.7.2. Confidencialidad

Los documentos de cada sujeto, así como sus informes, fueron identificados por las iniciales de su nombre y apellido y por el número que se le asignó en el estudio.

4.2.8. Medidas para valorar el cumplimiento:

Una vez que los pacientes fueron dados de alta a sus casas, se realizaron entrevistas telefónicas bisemanales, comprobando la correcta administración de la fórmula y la cantidad de envases que les quedaban de los que se les había entregado.

4.2.9. Análisis estadístico:

Se empleó el paquete estadístico SPSS V 15.0.

Se realizó en primer lugar un estudio descriptivo en el que se determinaron los estadísticos, tanto de tendencia central como de dispersión, que definen cada una de las variables. Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas, la media, a mediana y la desviación estándar para el total de casos y para cada uno de los grupos establecidos.

Las comparaciones de medias para los grupos experimentales entre periodos de medida fueron realizados usando el análisis de varianza para medidas repetidas. Los contrastes a posteriori se realizaron con procedimiento de desviación y la primera categoría de referencia. La comparación de medias en periodos transversales se realizó por medio de la prueba *t de Student*. Las comparaciones de proporciones se realizaron con la prueba χ^2 de Pearson. Las correlaciones bivariadas se realizaron con el coeficiente de correlación de Pearson.

Como límite de significación se tomó el valor de $p < 0,05$.

5. RESULTADOS

5.1. Datos basales:

Fueron incluidos inicialmente en el estudio 67 recién nacidos (32 varones y 35 mujeres), con una edad gestacional de 32.0 ± 1.7 semanas y un peso al nacimiento de 1623 ± 274 gr. Tras la asignación al grupo de estudio, 32 pacientes al grupo suplementado y 35 al grupo placebo, 7 abandonaron el estudio:

- Del grupo suplementado 4 pacientes al inicio del estudio: 2 por reflujo gastroesofágico (RGE), 1 por traslado de vivienda a otra provincia y otro por decisión paterna. Y otro en la segunda evaluación prevista (40 sem EPM) por no acudir a la cita.
- Del grupo placebo 3 pacientes al inicio del estudio por síntomas digestivos (cólicos, estreñimiento, RGE) y 4 pacientes a los tres meses por traslado de vivienda a otra provincia (2 casos) o no acudir a los controles fijados (1 caso).

De los 67 niños asignados inicialmente al estudio 55 lo completaron hasta los 2 años (27 en el grupo suplementado y 28 en el placebo) y, por pérdida de contacto telefónico o por traslado a otra provincia, 36 (18 en cada grupo) hasta los 5 años.

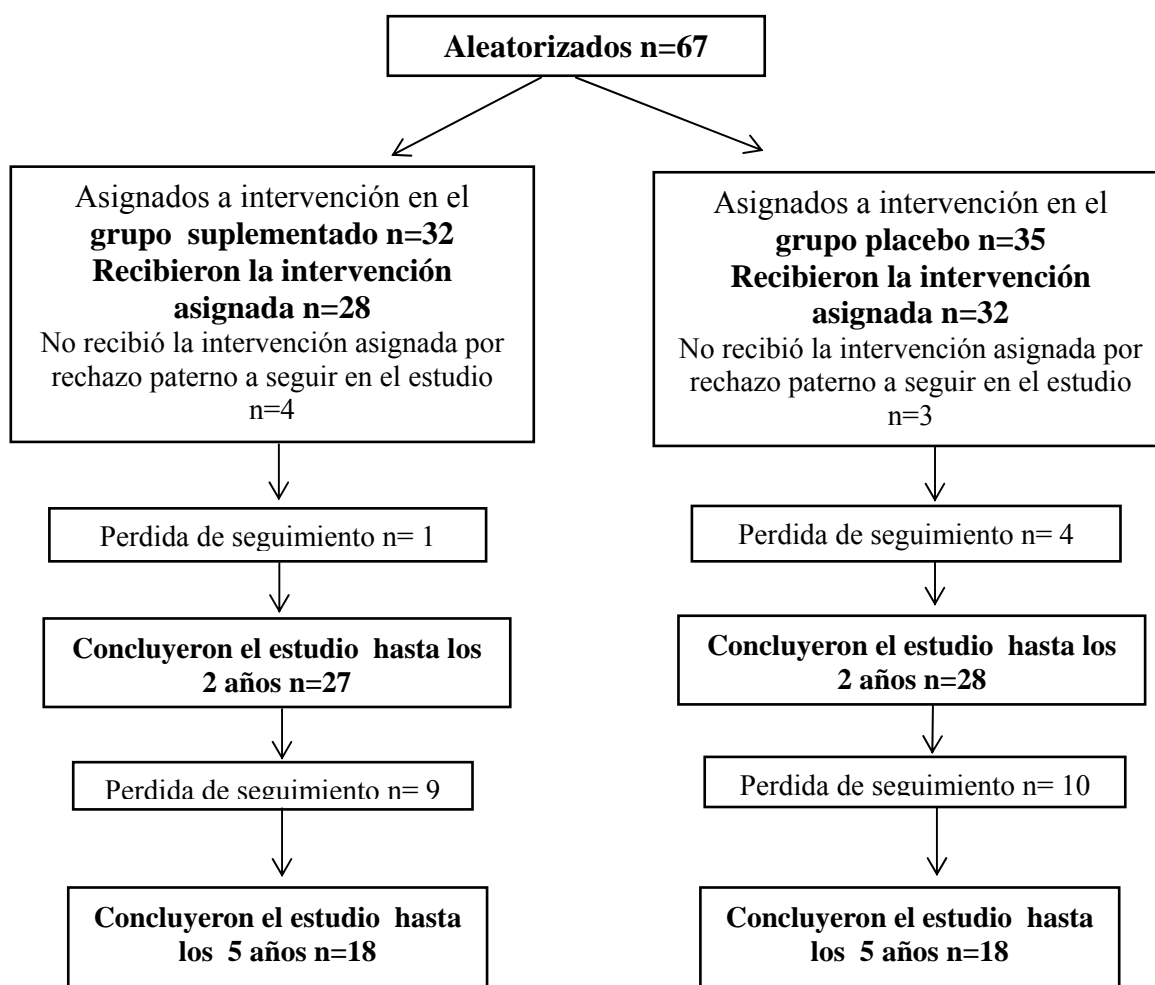


Fig. 1. Diagrama de flujo del protocolo de aleatorización de los pacientes.

En la última revisión (edad media de 5 años) por falta de colaboración de algunos niños no se pudo obtener las medidas de impedancia bioeléctrica (2 casos) o perímetro braquial (2 casos) y en uno de ellos no se pudo valorar el desarrollo neurológico con las MSCA por estar afecto de sordera.

Al inicio del estudio, los grupos suplementado (S) y placebo (P) no difirieron en las variables estudiadas ni en los datos analíticos.

Tabla I. Características al inicio del estudio (36 semanas EPC).

	GRUPO S	GRUPO P	p
Nº sujetos	35	32	
Sexo H/M	15/20	16/15	ns
Apgar 1 min (m±ds)	7,5 ± 1,86	8,03 ± 1,23	ns
Apgar 5 min (m±ds)	8,76±0,5	8,82±0,5	ns
Edad gestacional en semanas (m±ds)	32,6±1,67	31,5±1,62	ns
Peso al nacer en gramos (m±ds)	1654±286	1596±261	ns
Estudios padre (%)	Nivel I 35,3 Nivel II 23,5 Nivel III 41,2	Nivel I 58,3 Nivel II 12,5 Nivel III 29,2	ns
Ocupación padre (%)	Grupo I 35,3 Grupo II 23,5 Grupo III 41,2	Grupo I 58,3 Grupo II 12,5 Grupo III 29,2	ns
Estudios madre (%)	Nivel I 35,3 Nivel II 11,8 Nivel III 52,9	Nivel I 50 Nivel II 12,5 Nivel III 37,5	ns
Ocupación madre (%)	Grupo I 35,3 Grupo II 11,8 Grupo III 52,9	Grupo I 50 Grupo II 12,5 Grupo III 37,5	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo.

Tabla II. Datos antropométricos al inicio del estudio (36 semanas EPC).

	GRUPO S		GRUPO P		P
	m ± ds	N	m ± ds	N	
PESO (kg)	2,01 ± 0.2	27	2,11 ± 0,3	28	ns
LONGITUD (cm)	43,94±1,4	27	44,67±1,7	28	ns
PERÍMETRO CEFÁLICO (cm)	31,69±1,1	27	32,2±1,2	28	ns
PERÍMETRO BRAZO (cm)	7,91±0,32	27	7,99±0.5	28	ns
GRASA CORPORAL (%)	7,73±5,5	27	7,26±4,9	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida

Tabla III. Datos analíticos al inicio del estudio (36 semanas EPC).

	GRUPO S		GRUPO P		P
	m ± ds	N	m ± ds	N	
CINC (µg /dl)	118,8 ± 28,9	27	111,5 ± 31,8	28	ns
COBRE (µg /dl)	82,87 ± 16,47	27	70,43±17,0	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida

5.2. Ingesta nutricional:

El volumen de leche consumida así como el cálculo de la energía y de las proteínas aportadas en ambos grupos del estudio fue similar.

A las 40 semanas de edad postconcepcional y a los 3 meses de edad corregida, la ingesta media de cinc en el grupo suplementado fue del doble con respecto al grupo control.

También tuvo significación estadística la mayor ingesta de cobre en el grupo suplementado (95 µg/100ml) con respecto al control (72 µg/100ml) a las 40 semanas de EPC y a los 3 meses de EC.

La introducción de la alimentación complementaria a los 6 meses de edad corregida, se acompañó de una disminución de la ingestión de leche en ambos grupos.

En los datos de ingesta nutricional a los 6, 9 y 12 meses de EC, terminado el periodo de suplementación, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos.

Las fórmulas lácteas administradas fueron bien toleradas en general, no presentando ningún niño del estudio reacción adversa o efectos secundarios.

TABLA IV. Ingesta nutricional a lo largo del primer año del estudio.

EDAD	INGESTA	GRUPO S m±ds	GRUPO P m±ds	P
36 semanas EPC	Vol.leche (ml/Kg/d)	200±15	198±24	ns
	Energía (Kcal/Kg/d)	158±15	158±13	ns
	Proteínas (g/Kg/d)	4,4±0.5	4,5±0.5	ns
	Cinc (mg/Kg/d)	1,33±0.16	1,301±0.23	ns
	Cobre (mg/Kg/d)	0.14±0.01	0.14±0.01	ns
40 semanas EPC	Vol.leche(ml/Kg/d)	211±51	204±25	ns
	Energía (Kcal/Kg/d)	165±70	162±29	ns
	Proteínas (g/Kg/d)	4,5±1.0	4,5±0.9	ns
	Cinc (mg/Kg/d)	2,49±0.60	1.22±0.27	0.0001
	Cobre (mg/Kg/d)	0.17±0.04	0.15±0.02	0.08
3 meses EC	Vol.leche(ml/Kg/d)	135±19	133±26	ns
	Energía (Kcal/Kg/d)	109±02	110±21	ns
	Proteínas (g/Kg/d)	3±0.5	2.9±0.7	ns
	Cinc (mg/Kg/d)	1.66±0.31	0.90±0.37	0.0001
	Cobre (mg/Kg/d)	0.11±0.02	0.09±0.02	0.02
6 meses EC	Vol.leche(ml/Kg/d)	95 ± 17	95±27	ns
	Energía (Kcal/Kg/d)	104± 22	99±19	ns
	Proteínas (g/Kg/d)	1,9± 0.5	1,9±0.7	ns
	Cinc (mg/Kg/d)	0.56±0.90	0.57±0.17	ns
	Cobre (mg/Kg/d)	0.07±0.02	0.07±0.02	ns
9 meses EC	Vol.leche(ml/Kg/d)	62±15	56±14	ns
	Energía (Kcal/Kg/d)	110±21	106±9.8	ns
	Proteínas (g/Kg/d)	3,0±0.6	3,3±0.5	ns
	Cinc (mg/Kg/d)	0.75±0.13	0.76±0.12	ns
	Cobre (mg/Kg/d)	0.10±0.01	0.10±0.01	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

5.3. Variables analíticas:

Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo suplementado y el grupo control en las concentraciones séricas de cinc, en las determinaciones de los 3 meses de EC, con valores más altos como era previsible en el grupo suplementado.

La concentración sérica del cobre fue menor en el grupo placebo hasta finalizado el periodo de suplementación, aumentando en ambos grupos en los primeros meses, no siendo significativas las diferencias entre ambos grupos.

TABLA V. Niveles séricos de cinc (en µg /dl).

CINC EN SUERO	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
36 semanas EPC	118,8 ± 28,9	27	111,5 ± 31,8	28	ns
40 semanas EPC	80,0 ± 23	27	79,6 ± 26	28	ns
3 meses EC	98,5 ± 23,9	27	85,2 ± 18	28	0,04
6 meses EC	89,5 ± 25,8	27	88,9 ± 20,2	28	ns
12 meses EC	91,0 ± 23	27	88,2 ± 27,2	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

TABLA VI. Niveles séricos de cobre (en µg /dl).

COBRE EN SUERO	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
36 semanas EPC	82,8 ± 16,4	27	70,4 ± 17	28	ns
40 semanas EPC	130,2 ± 25,7	27	106,1 ± 33,4	28	ns
3 meses EC	142 ± 36,6	27	134,8 ± 40,9	28	ns
6 meses EC	138,8 ± 33,1	27	149,3 ± 45,4	28	ns
12 meses EC	127,5 ± 59,3	27	161,2 ± 44,9	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

5.4 EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN EN LAS VARIABLES ESTUDIADAS EN LOS PRIMEROS DOS AÑOS DEL ESTUDIO.

5.4.1. Variabes antropométricas:

Realizamos diferentes análisis de varianza de medidas repetidas, tomando como variable independiente el momento del estudio y el grupo (suplementado o placebo) y como variable dependiente, en cada uno de ellos: el peso, la longitud-talla, el perímetro cefálico y perímetro braquial. El efecto de la suplementación no fue significativo en los primeros dos años en ninguno de los análisis realizados.

TABLA VII. Peso (en kg).

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		P
	m ± ds	N	m ± ds	N	
36 semanas EPC	2,01±0.1	27	2,11±0,2	28	ns
40 semanas EPC	3,03±0.3	27	3,32±0.4	28	ns
3 meses EC	5,77±0.6	27	6,04±0.7	28	ns
6 meses EC	7,5±1.0	27	7,5±0.7	28	ns
9 meses EC	8,5±1,1	27	8,4±0.7	28	ns
12 meses EC	9,4±1,1	27	9,5±0.8	28	ns
2 años EC	12,03±1,5	27	12,48±0.9	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. Grupo P: grupo placebo. EPC: edad postconcepcional. EC: edad corregida.

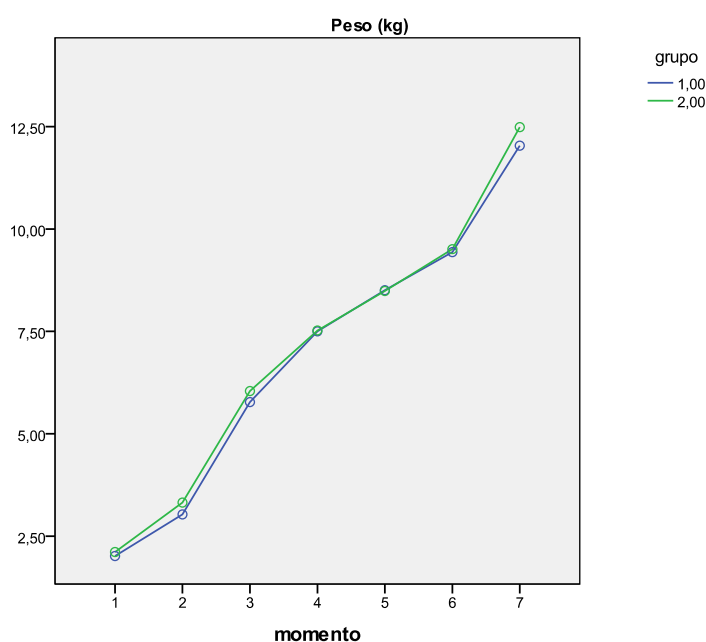


Figura 2. Peso a lo largo del estudio en ambos grupos (1=suplementado, 2= placebo).

TABLA VIII. Longitud-talla (en cm).

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
36 semanas EPC	43,9±1,2	27	44,67±1.7	28	ns
40 semanas EPC	48,3±1,6	27	49,22±2,3	28	ns
3 meses EC	58,9±2	27	59,44±2.4	28	ns
6 meses EC	65,5±2,2	27	66,0±2,3	28	ns
9 meses EC	69,6±2,4	27	70,58±2,5	28	ns
12 meses EC	73,36±2,7	27	74,7±2,7	28	ns
2 años EC	85,06±2,9	27	87,17±2,9	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

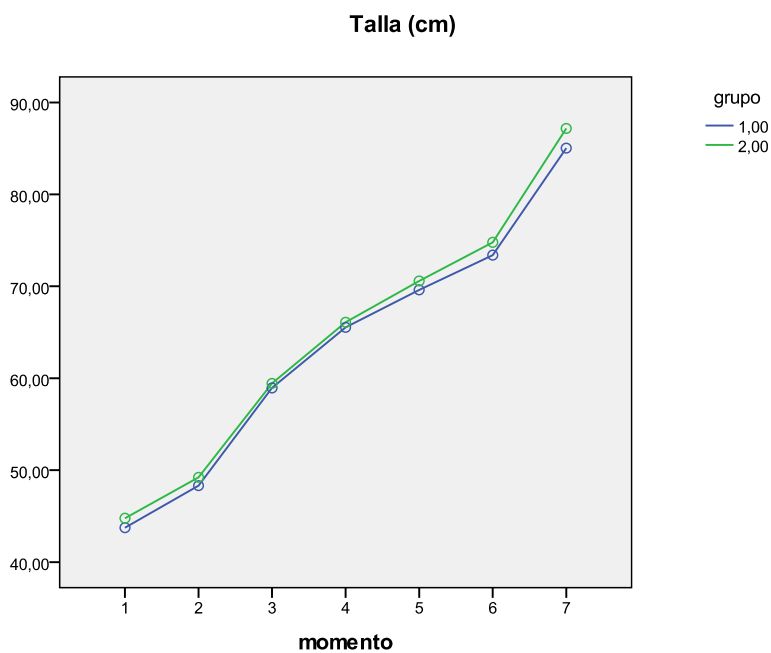


Figura 3. Talla a lo largo del estudio en ambos grupos (1=suplementado, 2= placebo).

TABLA IX. Perímetro cefálico (en cm).

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		P
	m ± ds	N	m ± ds	N	
36 semanas EPC	31,6 ± 1,06	27	32,2 ± 1,2	28	ns
40 semanas EPC	35,4 ± 1,2	27	35,7 ± 1,4	28	ns
3 meses EC	41,2 ± 1,38	27	41,3 ± 1,4	28	ns
6 meses EC	44,2 ± 1,3	27	44,15 ± 1,3	28	ns
9 meses EC	45,8 ± 1,3	27	45,5 ± 1,2	28	ns
12 meses EC	45,06 ± 1,4	27	46,7 ± 1,3	28	ns
2 años EC	49,06 ± 1,4	27	49,3 ± 1,4	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EPC:** edad postconcepcional. **EC:** edad corregida.

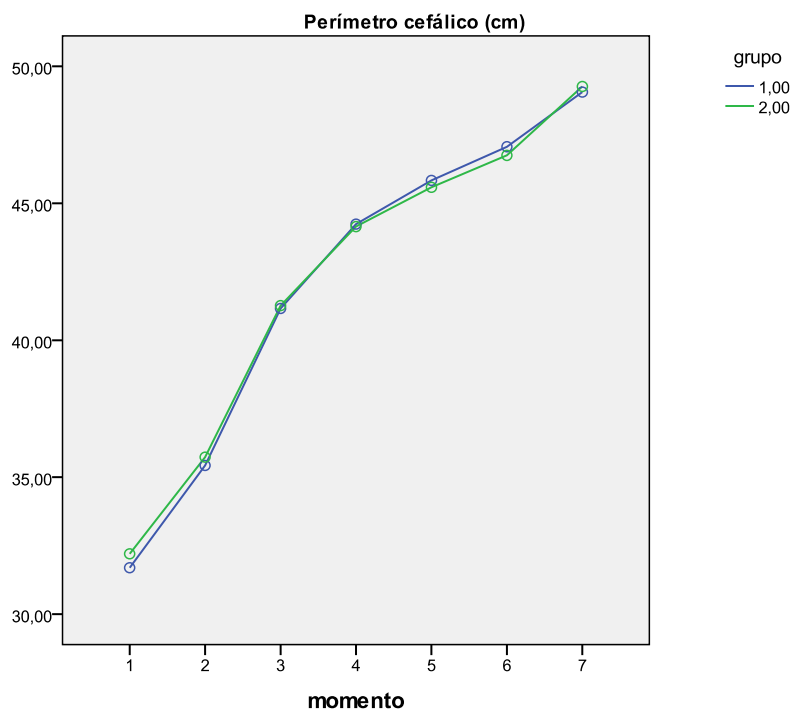


Figura 4. Perímetro cefálico a lo largo del estudio en ambos grupos (1=suplementado, 2= placebo).

TABLA X : Perímetro braquial (en cm).

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
36 semanas EPC	7,9 ± 0,3	27	7,9 ± 0,5	28	ns
40 semanas EPC	9,6 ± 0,6	27	10,3 ± 1,03	28	ns
3 meses EC	12,9 ± 0,9	27	13,2 ± 1,1	28	ns
6 meses EC	14,2 ± 1,2	27	14,2 ± 0,8	28	ns
9 meses EC	14,5 ± 1,3	27	14,6 ± 1,1	28	ns
12 meses EC	14,8 ± 1,3	27	15,01 ± 1,2	28	ns
2 años EC	15,2 ± 1,3	27	15,6 ± 1,2	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. Grupo P: grupo placebo. EPC: edad postconcepcional. EC: edad corregida.

5.4.2. Impedancia bioeléctrica:

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el porcentaje de grasa corporal para ambos grupos en los dos primeros años.

TABLA XI. Porcentaje de grasa corporal (%)

EDAD	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
36 semanas EPC	8,2±5,8	27	7.0± 5,1	28	ns
40 semanas EPC	8,6±5,4	27	12,5±4,7	28	ns
3 meses EC	24,4±4,5	27	24,8±3,9	28	ns
6 meses EC	30,3±5,5	27	25,9±5,3	28	ns
9 meses EC	30,6±4	27	25,9±7,1	28	ns
12 meses EC	28,1±4,1	27	25,1±4,1	28	ns
2 años EC	27,5±4,0	27	26,6±4,8	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. Grupo P: grupo placebo. EPC: edad postconcepcional. EC: edad corregida.

5.4.3. Comparación con el estudio previo:

Mediante ANOVA comparamos el incremento de peso y talla hasta los 12 meses de edad corregida de los dos grupos de niños del estudio actual alimentados con una fórmula especial para prematuros (con mayor contenido en energía y proteínas) enriquecida con cinc (1,2 mg/100ml) y cobre (95 µg/100ml) en el grupo suplementado, hasta los 4 meses de edad corregida, con los niños de un estudio previo que habían sido alimentados con una fórmula adaptada, enriquecida con cinc (1mg/100ml) y una menor concentración de cobre (60 µg/100ml) en el grupo suplementado.

Tabla XII: Composición de las fórmulas empleadas en el estudio previo.

	Fórmula estándar (100ml)	Fórmula suplementada (100ml)
Energía (kcal)	67.0	67.0
Proteínas (gr)	1.5	1.5
Grasas (gr)	3.4	3.4
Hidratos carbono (gr)	7.7	7.7
Cinc (mg)	0.5	1.0
Cobre (µg)	40.0	60.0

Los niños alimentados con la fórmula adaptada sin suplementar (grupo 3) tuvieron un menor aumento de peso que los alimentados con la fórmula para prematuros suplementada con cinc (grupo 1). Las diferencias fueron significativas para el peso expresado en desviación estándar (o puntuación Z).

Sin embargo, comprobamos que el efecto beneficioso del cinc sobre el crecimiento en talla era más importante cuando los suplementos de cinc se añadían a una fórmula adaptada (grupo 4), que cuando se administraban con la fórmula enriquecida en energía, proteínas y cobre (grupo 1).

Tabla XIII. Aumento de peso y talla desde el inicio del estudio hasta los 12 meses de edad corregida en los dos grupos de niños alimentados con fórmula especial para prematuros (1 y 2) y en los dos grupos de niños alimentados con una fórmula adaptada (3 y 4).

	Grupo	Media	Desviación típica	N	P < 0.05
Aumento de peso (kg)	1	7,5	1,04	26	ns
	2	7,3	0,84	28	
	3	7,06	0,99	20	
	4	7,5	0,75	19	
Aumento de peso (sds)	1	1,08	0,91	26	1 vs 3
	2	0,88	0,87	28	
	3	0,25	0,90	20	
	4	0,91	0,79	19	
Aumento de talla (cm)	1	29,8	1,83	26	3 vs 4
	2	30,01	2,24	28	
	3	28,9	1,36	20	
	4	31,37	2,6	19	
Aumento de talla (sds)	1	0,84	0,84	26	1 vs 4 3vs 4
	2	1,05	0,81	28	
	3	0,54	0,82	20	
	4	1,66	1,09	19	

Grupo 1: fórmula pretérmino suplementada. **Grupo 2:** fórmula pretérmino placebo. **Grupo 3:** fórmula adaptada placebo. **Grupo 4:** fórmula adaptada suplementada.

5.4.4. Desarrollo neurológico:

Los valores del índice de desarrollo psicomotor a los 6 meses fueron significativamente mayores en el grupo no suplementado con respecto al grupo suplementado. No se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la valoración a la misma edad para el índice de desarrollo mental, tampoco para los índices de desarrollo mental y psicomotor a los 2 años de edad.

Tabla XIV. Índices de desarrollo mental y psicomotor de las Escalas de Bayley II.

BAYLEY II	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
IDM 6 meses EC	97,42 ± 6,5	26	96,42± 8,3	26	ns
IDPM 6 meses EC	87,30 ± 9,4	26	94,65±10,4	26	0,01
IDM 2 años	80,72 ± 12,9	25	83,60±13,6	25	ns
IDPM 2 años	104,12 ± 15,22	25	102,36±12,9	25	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **EC:** edad corregida. **IDM:** índice de desarrollo mental. **IDPM:** índice de desarrollo psicomotor.

Se valoró la asistencia a guardería en los primeros dos años de vida y el nivel de estudios y ocupación de ambos padres como posible factor influyente en el desarrollo neurológico. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de niños que asistieron a la guardería durante los primeros dos años de vida, ni en la proporción de padres con estudios superiores entre ambos grupos.

5.5. EFECTO DE LA SUPLEMENTACIÓN EN LAS VARIABLES ESTUDIADAS EN LA ÚLTIMA VISITA

En la última visita, por dificultades para concertar las citas, debido a cambio de vivienda o número de teléfono y por los horarios escolares, los pacientes no fueron todos evaluados al cumplir 5 años, como inicialmente había sido propuesto, siendo la edad media de valoración los 5,9 años.

Al no haber sido evaluados todos los niños a la misma edad, como en los controles previos, los datos antropométricos (peso, talla y perímetro del brazo) se expresan en score de desviación estándar (o puntuación Z).

El tamaño muestral se redujo considerablemente por pérdida de seguimiento de 19 de los pacientes.

5.5.1 Variables antropométricas y de composición corporal:

En esta última evaluación no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (suplementado y placebo) al comparar las variables antropométricas y de composición corporal.

TABLA XV. Variables antropométricas y de composición corporal de última valoración.

	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
Peso SDS	0,3 ± 1,5	17	0,7 ± 0,9	18	ns
Talla SDS	0,3 ± 0,9	18	0,6 ± 1,1	18	ns
Perímetro brazo SDS	0,5 ± 1,3	18	1 ± 1,0	16	ns
IMC	16,4 ± 2,8	18	16,9 ± 2,2	18	ns
Grasa corporal (%)	12,3 ± 10,2	18	13,2 ± 7,9	16	ns

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **IMC:** índice de masa corporal.

5.5.2 Desarrollo neurológico:

En esta última evaluación hay que tener en cuenta que los niños del grupo no suplementado eran de más edad que los suplementados.

TABLA XVI. Diferencia edad mental y edad real.

	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
Edad cronológica	5,6 ± 1,02	18	6,3 ± 0,7	18	0,04
Edad mental	5,2 ± 0,9	18	6,6 ± 1,1	17	0,0001
Diferencia edad mental/edad real	-0,4 ± 0,9	18	0,2 ± 0,7	17	0,03

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo

Obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo neurológico de ambos grupos, siendo la puntuación del índice general cognitivo mayor en el grupo placebo con respecto al suplementado.

TABLA XVII. Desarrollo neurológico por las Escalas de McCarthy (MSCA) en la última valoración.

MSCA	GRUPO S		GRUPO P		p
	m ± ds	N	m ± ds	N	
IGC	90,9 ± 18,8	18	104,0 ± 11,6	18	0,01
IGC/EDAD	3,3 ± 1,4	18	4,2 ± 0,8	18	0,04

Grupo S: grupo suplementado. **Grupo P:** grupo placebo. **IGC:** índice general cognitivo.

6. DISCUSIÓN

6.1. Efecto de la suplementación en el crecimiento:

Cuando un recién nacido nace prematuramente, el aporte de nutrientes que sustenta su crecimiento durante la vida intrauterina se ve bruscamente interrumpido. Se considera que el crecimiento postnatal óptimo del prematuro es el que se asemeja al de un feto de la misma edad postconcepcional, correspondiendo con una ganancia ponderal de 16-17 gr/kg/d, entre las 27 y 34 semanas de edad gestacional. Este aumento de peso es difícil de conseguir durante las primeras semanas de vida y la mayoría va a acumular déficits significativos de energía, proteínas, minerales y otros nutrientes. De manera que, aunque la mayoría de los RNPT nace con un peso acorde a la edad gestacional, al abandonar el hospital suelen tener un peso inferior al percentil 10 para su edad.

Es importante por ello, continuar las intervenciones nutricionales en los meses que siguen al alta, empleando fortificadores de la leche materna o fórmulas especiales para prematuros. Un micronutriente necesario para los RNPT es el cinc. La práctica del empleo de fórmulas para prematuros suplementadas con cinc, es un estándar de cuidados del RNPT bien establecido en los países desarrollados.

En nuestro estudio incluimos RNPT de peso adecuado a su edad gestacional (PAEG) que en el momento de inclusión en el estudio, 36 semanas EPM, no difirieron en las variables antropométricas ni en la composición corporal.

Administramos los suplementos de cinc hasta los 4 meses de edad postconcepcional en una fórmula para prematuros con mayor contenido en proteínas y energía, en comparación con las fórmulas estándar. En el grupo suplementado ésta fórmula tenía un mayor contenido en cinc (1,2 mg/100ml) y cobre (95 µg/100ml).

A pesar de que la ingesta media de cinc hasta los 3 meses de EC fue del doble y de que sus concentraciones séricas a los 3 meses de EC fueron significativamente mayores en el grupo suplementado, no encontramos diferencias en los parámetros antropométricos ni en la composición corporal de ambos grupos a lo largo del estudio.

En los últimos 20 años se han realizado múltiples estudios valorando el efecto de la suplementación con cinc en el crecimiento y desarrollo neurológico de los RNPT y de los RN de bajo peso, obteniendo resultados dispares:

En 1993 Friel y colaboradores incluyeron en un estudio a 52 RNPT de muy bajo peso asignados de forma aleatoria a 2 grupos: el grupo suplementado, que recibió durante 6 meses una fórmula con contenido de 11 mg/L de cinc; y el grupo placebo con la misma fórmula pero menor contenido de cinc 6,7 mg/L. Se observó una mejoría de la velocidad de crecimiento lineal y de la puntuación del desarrollo motor en el grupo suplementado. (Friel. 1993). Unos años más tarde, en un estudio en el que se incluyen a 205 RNT, con bajo peso al nacer, asignados a tres grupos a los que se administró durante los 2 primeros meses de vida: 5 mg/día de cinc, 1 mg/día de cinc ó un placebo, la suplementación con 5 mg/día de cinc se asoció con una reducción del 25% en la prevalencia de diarreas durante los 5 primeros meses de vida, siendo además, el aumento de peso entre los 4 y 6 meses, mayor en este grupo. (Lira PIC. 1998).

En una revisión sistemática publicada en 2006 en la que se incluyeron 12 estudios que valoraban el efecto de la suplementación con cinc durante la etapa pre y postnatal en el crecimiento, el autor concluye que, en niños sanos, no existe efecto sobre el crecimiento mientras que, en algunos niños comprometidos nutricionalmente, si se observa un efecto

de la suplementación en el peso y la talla. El efecto de la suplementación materna sobre el crecimiento intrauterino arrojó resultados dispares. (Ruz M. 2006).

El estudio de Bueno incluye a 31 RNT con retraso de crecimiento intrauterino asimétrico, aleatorizados en 2 grupos: suplementado que recibió 3 mg/día de cinc y placebo, sin suplemento. Los niños fueron evaluados a los 1, 3 y 6, meses de edad, no encontrándose efecto positivo de la suplementación con cinc en el crecimiento. (Bueno O. 2008).

Taneja y colaboradores en 2009 llevan a cabo un ensayo a doble ciego con 2052 RNT con peso <2500 gr asignados aleatoriamente a recibir suplemento de cinc (5 mg/día hasta los 6 meses y 10 mg/día a partir de los 6 meses) o placebo durante el primer año de vida. No se encontró diferencias significativas entre los grupos en crecimiento o morbilidad. (Taneja, 2009).

Islam en 2010, con una muestra de 100 RNPT de peso adecuado a la edad gestacional, obtuvo diferencias significativas en ganancia de peso y aumento de longitud así como disminución de la mortalidad, durante los primeros meses de vida en el grupo suplementado (aporte de cinc de 2 mg/kg/día durante las primeras 6 semanas de vida). (Islam MN, 2010).

En Iran, Aminisani y colaboradores en 2011 encuentran diferencias significativas en el crecimiento durante el periodo de estudio (6 meses) de niños de bajo peso suplementados con 5mg al día de cinc durante los primeros 6 meses de vida con respecto al grupo control. (Aminisani N, 2011).

En un estudio previo de nuestro grupo (Diaz-Gómez. 2003) en el que se administramos suplementos de cinc (1 mg/100ml) y cobre (60 µg/100ml), añadidos a una fórmula estándar para recién nacidos a término, con menor contenido en energía y proteínas, a 20 niños prematuros, desde las 36 semanas de edad postconcepcional hasta los 6 meses de edad postnatal corregida, comprobamos que ejercía una influencia positiva en el crecimiento.

La falta de efecto de la suplementación con cinc en el crecimiento en el estudio actual se puede atribuir a que en esta ocasión también suplementamos la fórmula con una mayor cantidad de cobre (95µg/100ml). La razón fue, que en el primer estudio, encontramos que los del grupo suplementado tenían niveles séricos más altos de cinc pero más bajos de cobre, posiblemente por la interferencia en la absorción entre el cinc y el cobre, al dar una fórmula con más cinc hay menor absorción de cobre.

Por ello en este estudio decidimos aumentar la suplementación de cobre. Este mayor aporte de cobre explicaría que, en nuestro estudio actual, los niveles de cobre sérico no fueran mas bajos en el grupo suplementado, como ocurrió en el estudio previo, pero este mayor aporte también podría interferir en la absorción del cinc, disminuyendo su biodisponibilidad y justificando así la ausencia de un efecto positivo de la suplementación con cinc sobre el crecimiento de los lactantes prematuros de éste estudio.

Tabla XVIII. Niveles séricos de cinc ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en los dos grupos de niños alimentados con fórmula estándar y en los dos grupos de niños alimentados con una fórmula para prematuros.

CINC EN SUERO	GRUPO S		GRUPO P		p
	m \pm ds	N	m \pm ds	N	
40 semanas EPC Fórmula estándar	76,6 \pm 20,1	20	67,4 \pm 14,5	20	ns
3 meses EC Fórmula estándar	113,4 \pm 23,8	20	79,5 \pm 21,0	19	0.001
40 semanas EPC Fórmula prematuros	80,0 \pm 23	27	79,6 \pm 26	28	ns
3 meses EC Fórmula prematuros	98,5 \pm 23,9	27	85,2 \pm 18	28	0,04

Grupo S: grupo suplementado. Grupo P: grupo placebo. EPC: edad postconcepcional EC: edad corregida

Tabla XIX. Niveles séricos de cobre ($\mu\text{g}/\text{dl}$) en los dos grupos de niños alimentados con fórmula estándar y en los dos grupos de niños alimentados con una fórmula para prematuros.

COBRE EN SUERO	GRUPO S		GRUPO P		p
	m \pm ds	N	m \pm ds	N	
40 semanas EPC Fórmula estándar	59,2 \pm 19,2	13	63,6 \pm 15,9	17	ns
3 meses EC Fórmula estándar	71,6 \pm 22	17	103,0 \pm 26,5	16	0.0001
40 semanas EPC Fórmula prematuros	130,2 \pm 25,7	27	106,1 \pm 33,4	28	ns
3 meses EC Fórmula prematuros	142 \pm 36,6	27	134,8 \pm 40,9	28	ns

Grupo S: grupo suplementado. Grupo P: grupo placebo. EPC: edad postconcepcional. EC: edad corregida

Los niveles séricos de cinc en el estudio actual fueron significativamente mayores en el grupo suplementado a los 3 meses de EC, no obstante la diferencia observada fue menor que en el estudio previo (menor aporte de cobre en la fórmula no suplementada).

Otro factor que podría influir es el hecho de que en el estudio previo la suplementación se mantuvo hasta los 6 meses de edad corregida, mientras que en el estudio actual, la fórmula suplementada sólo se mantuvo hasta los 4 meses de edad corregida.

Por otro lado en este estudio añadimos los suplementos a una fórmula de prematuros, en vez de fórmula adaptada, para valorar si el mayor aporte de energía y proteínas de esta fórmula potenciaba el efecto de la suplementación con cinc sobre el crecimiento de los niños prematuros.

En cuanto al efecto de la mayor ingesta de energía y proteínas en los niños alimentados con la fórmula para prematuros, tras ser dados de alta del hospital, cuando comparamos los resultados con los obtenidos en el estudio previo (suplementos de cinc en fórmula adaptada estándar), comprobamos que los que recibieron la fórmula especial para prematuros, con mayor contenido en energía y proteínas, presentaban un mayor aumento de peso pero no un mayor aumento de talla.

Estos resultados coinciden con los de una revisión sistemática del grupo Cochrane, realizada por Henderson G y cols en 2007, en la que se incluyen 6 estudios: en 5 de ellos utilizan una fórmulas post-alta (aportan 72-74 kcal/100 ml y 1.6-2.0 gr. De proteínas/100 ml) y en 1 una fórmula para prematuros (aportan 80 kcal/100 ml y 2-3 gr de proteínas/100 ml). Basandose en los datos obtenidos de un metaanálisis realizado con los dos únicos estudios que realizan un seguimiento hasta los 18 meses de edad corregida (Cooke Pediatrics Research 2001 y Lucas Pediatrics 2001), los autores de la revisión sistemática llegan a las siguientes conclusiones: “Los escasos datos disponibles no proporcionan una evidencia fuerte de que la alimentación de los prematuros después de ser dados de alta del hospital, con una fórmula enriquecida en calorías y proteínas, afecte el ritmo de crecimiento..... Se necesitan nuevos estudios que valoren el efecto a largo plazo de esta intervención nutricional”.

6.1. Efecto de la suplementación en el desarrollo neurológico:

Es conocida y ha sido demostrada, la relación entre el estado nutricional y el desarrollo neurológico. Numerosos estudios han centrado su interés en los potenciales efectos del cinc, proponiendo que un adecuado estatus del mismo es esencial para el correcto desarrollo neurológico de los niños.

En el año 2001 Castillo-Durán y colaboradores evaluaron el efecto de la suplementación con cinc en el crecimiento y desarrollo neurológico de lactantes. Con una muestra de 150 neonatos aleatorizados a recibir suplemento de 5 mg/día de cinc o placebo se evaluó el desarrollo neurológico con la Escala de Bayley a los 6 y 12 meses, encontrándose diferencias significativas en el desarrollo neurológico a los 12 meses, sin efecto de dicha suplementación en el crecimiento. (Castillo-Durán, 2001).

Black MM en 2004 en Bangladesh estudió el efecto de suplementos de cinc y hierro sobre una población con riesgo de deficiencia de micronutrientes. Para ello reunió una muestra de 221 lactantes a los que suplementó con: hierro, cinc, hierro y cinc o placebo, evaluando su efecto en el desarrollo neurológico, encontrando diferencias estadísticamente significativas en el grupo suplementado con hierro y cinc con respecto a los demás grupos. (Black MM, 2004).

En 2007 Jimenez y colaboradores también encontraron diferencias significativas de la suplementación con cinc durante los primeros meses de vida en el desarrollo psicomotor y el crecimiento de recién nacidos de bajo peso. (Jiménez, 2007).

Sin embargo otros autores, como en nuestro caso, no constatan un efecto positivo de la suplementación con cinc en el neurodesarrollo.

Black M y colaboradores en un ensayo con 200 niños con bajo peso al nacer, aleatorizados a recibir una mezcla de micronutrientes con o sin 5 mg de sulfato de cinc desde los 30 días de vida hasta los 9 meses, evaluaron los efectos de la suplementación en el desarrollo y comportamiento a los 6 y 10 meses. No encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. (Black MM, 2004).

Un año más tarde, otro grupo de investigadores (Taneja. 2005), llevo a cabo un ensayo a doble ciego, randomizado y controlado con placebo, con niños que recibieron durante 4 meses 10-20 mg/día de cinc o placebo. Se evaluó el efecto de tal suplementación en el desarrollo neurológico a los 6 y a los 30 meses, no encontrando diferencias significativas entre ambos grupos.

En 2006 Heining, en otro estudio aleatorizado a doble ciego, en el que incluyó a 70 niños, comparó la suplementación con cinc (5 mg/día) en niños lactados con leche materna desde los 4 a los 10 meses. No encontrando diferencias entre el grupo suplementado y el placebo con respecto al crecimiento, desarrollo neurológico o riesgo de infecciones. (Heining MJ, 2006).

En 2011 Siegel, con una muestra de 367 lactantes de Nepal, examinó el efecto de la suplementación con micronutrientes en el desarrollo neurológico. La muestra se dividió en cuatro grupos en función del micronutriente suplementado: 1) 5 mg de cinc, 2) 6.25 mg de hierro y 25 µg de ácido fólico, 3) cinc, hierro y folato y 4) placebo. No se

encontró diferencias significativas en el desarrollo neurológico entre los grupos. (Siegel 2011).

En una revisión de la Cochrane de 13 estudios relevantes que evaluaban el desarrollo neurológico de lactantes y niños aleatorizados a recibir suplementos de cinc o placebo, ocho de ellos empleando la Escala de Bayley, no encontraron diferencias significativas entre la puntuación de las escalas en los dos grupos. (Gogia S, 2012).

En la literatura revisada sólo hemos encontrado un estudio (Murray-Kolb, 2012) que, como el nuestro, evalúa el efecto de la suplementación a medio-largo plazo. En dicho estudio se valora el desarrollo neurológico de 734 niños de Nepal entre los 7 y 9 años a los que se le administraron suplementos bien de cinc, de hierro y ácido fólico o de hierro, ácido fólico y cinc o placebo en el periodo de los 12 a los 35 meses de vida. Los autores encontraron diferencias en el desarrollo neurológico de los niños suplementados con cinc pero estas diferencias no fueron significativas.

En una reciente revisión sistemática realizada por Fenton y colaboradores en la que se incluyen 5 estudios que valoran el mayor aporte de proteínas (≥ 3.0 g/kg/d versus < 3.0 g/kg/d) a prematuros de bajo peso al nacimiento y su efecto sobre el crecimiento y desarrollo neurológico. Los autores concluyen que un mayor aporte de proteínas acelera la ganancia ponderal, pero que existe poca información sobre el impacto que pueda tener sobre el neurodesarrollo. (Fenton TR. 2014).

En nuestro estudio los valores del índice de desarrollo psicomotor a los 6 meses por las escalas de Bayley II (BSID) fueron significativamente mayores en el grupo no suplementado con respecto al grupo suplementado. No se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la valoración a la misma edad para el índice de desarrollo mental (IDM), tampoco para los IDM y psicomotor (IDPM) a los 2 años de edad. La puntuación del IDM obtenida a los 2 años de edad sitúa a ambos grupos en el de riesgo de retraso (entre 69 y 85), ya que el rango normal se sitúa entre 86 y 100 puntos. No objetivamos diferencias estadísticamente significativas en la proporción de niños que asistieron a la guardería durante los primeros dos años de vida, ni en la proporción de padres con estudios superiores, en la puntuación del BSID a los dos años entre ambos grupos.

En la valoración del desarrollo a los 5 años por las escalas de McCarthy (MSCA) la puntuación del índice general cognitivo (GCI) también fue significativamente mayor en el grupo placebo que en el suplementado. En las MSCA, la media y desviación típica de los GCI, se ha prefijado en los valores 100 y 16, respectivamente. Por tanto, a pesar de las diferencias en el GCI observadas entre los grupos suplementado y placebo, la puntuación del desarrollo neurológico se encuentra dentro de la normalidad para ambos grupos.

La falta de beneficio de la suplementación con cinc en el desarrollo neurológico de los niños de nuestro estudio puede tener varias explicaciones:

- El periodo de suplementación podría ser insuficiente, o no el correcto, para obtener los resultados esperados. En este sentido, en una revisión sistemática y un metanálisis publicado recientemente se observó que el efecto de los aportes de cinc en el desarrollo mental y motor de los niños variaba según la dosis de cinc suplementada, la duración de

dicha suplementación y la situación nutricional previa. El efecto de la suplementación con cinc fue negativo, débil o significativo en aquellos estudios con una duración de 4 a 20 semanas. Concluyendo los autores que no se encuentra asociación entre el aporte de cinc y el desarrollo mental y motor de los niños, siendo necesaria una revisión urgente para clarificar el papel de la suplementación con cinc, particularmente en Europa. (Nissensohn M, 2013).

Por otro lado, la mayoría de los estudios se centran en el impacto de la nutrición en el neurodesarrollo durante los primeros 2 años de vida, sabiéndose que el cerebro continúa desarrollándose durante toda la infancia y la adolescencia. Establecer el momento exacto en el que cada nutriente ejerce su efecto sobre el cerebro es complicado. (Warthon-Medina M. 2015).

- Su efecto se ha podido ver limitado por la interacción con otros elementos como el cobre (0.95 mg/L de nuestra fórmula). Aspecto que ya se ha comentado en el apartado anterior (efecto de la suplementación en el crecimiento).

- La suplementación con cinc puede inferir sobre procesos no evaluables con las escalas utilizadas en este estudio. En un metanálisis realizado en 2014 donde se evaluaba el valor predictivo de las escalas de Bayley de desarrollo infantil para anticipar el nivel funcional alcanzado en su evolución posterior por niños nacidos a una edad gestacional igual o menor a 32 semanas y con un peso igual o menor a 1500gramos, los autores concluyen que su valor es limitado. (Esparza Olcina, 2014) (Perez López J, 2012).

- Otros factores a considerar son la influencia del contexto social, el entorno de los cuidadores y la estimulación del desarrollo, factores todos ellos que contribuyen en la evolución del desarrollo cognitivo en los niños. (Black 1998). Hay que tener en cuenta también, que en la última valoración el grupo placebo era de más edad que los suplementados (6,3 y 5,6 años de media respectivamente) y por lo tanto factores como el mayor tiempo para recibir apoyos psicoeducativos haya podido intervenir.

7. CONCLUSIONES

POR OBJETIVOS

1º) El objetivo principal de este estudio fue analizar el efecto de la administración precoz de suplementos de cinc en el crecimiento y en el desarrollo neurológico de niños prematuros.

Conclusiones:

1. Los resultados de nuestro estudio parecen indicar que cuando se administran, hasta los 4 meses de edad corregida, suplementos de cinc y cobre incorporados a una fórmula para prematuros, con mayor contenido en energía y proteínas, no tiene un efecto significativo en el crecimiento, en comparación con el grupo de prematuros alimentados con la misma fórmula pero no enriquecida en cinc y cobre.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas en el peso, la longitud-talla, los perímetros cefálico y braquial ni en la composición corporal de ambos grupos a lo largo del estudio.

2. Los datos obtenidos en este estudio son inconsistentes en cuanto al papel de la suplementación con cinc en el desarrollo neurológico de niños prematuros.

Los siguientes hallazgos lo indican:

a) Los valores del índice de desarrollo psicomotor (IDPM) a los 6 meses por las BSID fueron significativamente mayores en el grupo no suplementado. No se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en la valoración a la misma edad para el índice de desarrollo mental (IDM), tampoco para los IDM e IDPM a los 2 años de edad

b) La puntuación del IDM obtenida a los 2 años de edad sitúa a ambos grupos en el de riesgo de retraso (entre 69 y 85), ya que el rango normal se sitúa entre 86 y 100 puntos.

c) La puntuación del índice general cognitivo (IGC) de las MSCA a los 5 años fue significativamente mayor en el grupo no suplementado.

d) A pesar de las diferencias en el GCI observadas entre los grupos suplementado y placebo, la puntuación del desarrollo neurológico en la evaluación de los 5 años se encontraba dentro de la normalidad para ambos grupos.

3. Son necesarios más estudios, usando diferentes herramientas de medida del desarrollo neurológico, y mayores tamaños muestrales, para obtener conclusiones con base científica al respecto.

2º) El objetivo secundario fue valorar si el efecto obtenido en el crecimiento lineal es mayor cuando la administración de suplementos de cinc se realiza con una fórmula para prematuros, que tiene un contenido mayor en energía y proteínas en comparación con las fórmulas estándar para lactantes nacidos a término, utilizadas en un estudio previo.

Conclusiones:

1. El efecto de los suplementos de cinc, incorporados a una fórmula especial para prematuros, sobre el crecimiento de estos niños, es menor que cuando los suplementos de cinc se administran en una fórmula adaptada.

a) La mayor ingesta de energía y proteínas, en los niños alimentados con la fórmula para prematuros, no produce un mejor ritmo de crecimiento en talla.

b) Objetivamos que, por el contrario, el efecto beneficioso del cinc sobre el crecimiento en longitud-talla era más importante cuando los suplementos de cinc se añadían a una fórmula adaptada, que cuando se administraban con la fórmula enriquecida en energía, proteínas y cobre.

c) Los niños alimentados con la fórmula para prematuros suplementada con cinc presentaron un mayor aumento de peso que los que recibieron la fórmula adaptada sin suplementar.

8. BIBLIOGRAFÍA

Agostoni C, Axelsson I, De Curtis M, Goulet O, Hernell O, Koletzko B, Aggett PJ, Michaelsen KF, Puntis JW, Rigo J, Shamir R, Szajewska H, Turck D, Weaver LT. Feeding Preterm Infants After Hospital Discharge: A Commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 2006; 42:596-603.

Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T et al. ESPGAN Committe on Nutrition. Enteral nutrient supply for pretem infants: Commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committe on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 50: 1-9.

Akhter S. Effect of oral zinc supplementation on the growth of preterm infants. *Indian Pediatr*; 2010 Oct;47(10):845-9.

Aminisani N, Barak M, Shamshirgaran SM. Effect of zinc supplementation on growth of low birth weight infants aged 1-6 mo in Ardabil, Iran. *Indian J Pediatr*; 2011 Oct;78(10):1239-43.

Anderson GH. Human milk feeding. *Pediatr Clin North Am.* 1985 Apr;32(2):335-53.

Artigas-Pallares J, Carbona J. Trastornos del neurodesarrollo. Barcelona: Viguera Editores S.L; 2011.

Bayley N. Bayley scales of infant development. Second edition. Orlando: The psychological corporation. 1993.

Beard JL, Connor JR. Iron status and neural functioning. *Annu Rev Nutr* 2003;23:31–58.

Bhatia J, Griffin I, Anderson D, Kler N, Domellöf M. Selected macro/micronutrient needs of the routine preterm infant. *J Pediatr* 2013;162:S48-55).

Black JL, Piñero DJ, Parekh N. Zinc and cognitive development in children. Perspectives from internacional studies. *Top Clin Nutr* 2009;24 (2):130–138.

Black MM. The evidence linking zinc deficiency with children’s cognitive and motor functioning. *J Nutr.* 2003. (5 Suppl 1): 1473 S- 1476 S.

Black MM. Zinc deficiency and child development. *Am J Clin Nutr.* 1998 Aug;68(2Suppl):464S-469S.

Black MM, Baqui AH, Zaman K, Ake Persson L, El Arifeen S, Le K, McNary SW, Parveen M, Hamadani JD, Black RE. Iron and zinc supplementation promote motordevelopment and exploratory behavior among Bangladeshi infants. *Am J Clin Nutr.*2004;80(4):903-10.

Black MM, Sazawal S, Black RE, Khosla S, Kumar J, Menon V. Cognitive and motor development among small-for-gestational-age infants: impact of zinc supplementation, birth weight, and caregiving practices. *Pediatrics* 2004;113:1297-1305.

Brown KH. Effect of infections on plasma zinc concentration and implications for zinc status assessment in low-income countries. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68 (suppl):425S-429S.

Campistol J. *Neurología para Pediatras. Enfoque y manejo práctico.* Madrid: Editorial Médica Panamericana, S.A; 2011.

Castillo-Durán C, Perales CG, Hertrampf ED, Marín VB, Rivera FA, Icaza G. Effect of zinc supplementation on development and growth of Chilean infants. *J Pediatr.* 2001 Feb;138(2):229-35.

Castillo-Durán C, Rodríguez A, Venegas G, Alvarez P, Icaza G. Zinc supplementation and growth of infants born small for gestational age. *J Pediatr.* 1995; 127: 206-211

Corbo MD, Lam J. Zinc deficiency and its management in the pediatric population: A literature review and proposed etiologic classification. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69:616-24.

Diaz-Gómez NM, Dóminech E, Barroso F, Castells S, Cortabarría C, Jiménez A. The effect of zinc supplementation on linear growth, body composition, and growth factors in preterm infants. *Pediatrics* 2003;111:1002-9.

Domellöf M. Nutritional care of premature infants: microminerals. *World Rev Nutr Diet.* 2014;110:121-39.

Doménech E. Avances en la alimentación del prematuro. *Can Pediatr* 2011; 35 (2) : 77-90.

Dreosti IE. Zinc and the gene. *Mutat Res.* 2001; 475:161-167.

Dumrongwongsiri O, Suthutvoravut U, Chatvutinun S, Phoonlabdacha P, Sangcakul A, Siripinyanond A, Thiengmanee U, Chongviriyaphan N. Maternal zinc status is associated with breast milk zinc concentration and zinc status in breastfed infants aged 4-6 months. *Asia Pac J Clin Nutr* 2015;24(2):273-280 273.

Duncan J, Hurley L. Thymidine kinase and DNA polymerase activity in normal and zinc deficient developing rat embryos. *Proc Soc Exp Biol Med* 1978;159:39-43.

Ebadi M, Elsayed MA, Aly MH. The importance of zinc and metallothionein in brain. *Biol Signals.* 1994 May-Jun;3(3):123-6.

Esparza Olcina MJ. Valor predictivo de las escalas de Bayley de desarrollo infantil para medir el desarrollo de niños nacidos prematuros o muy pequeños para la edad gestacional: un metanálisis. *Evid Pediatr.* 2014;10-35.

Fenichel GM. Neurología Pediátrica Clínica. 6ª edición. Barcelona: Elsevier España S.L.; 2010.

Fenton TR, Premji SS, Al-Wassia H, Sauve RS. Higher versus lower protein intake in formula-fed low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Apr 21.

Florea DI, Molina López J, Millán E, Sáez L, Pérez de la Cruz A, Planells P, Salmerón JI, Planells E. We and zinc. *Nutr Hosp.* 2012 May-Jun;27(3):691-700.

Frederickson C, Danscher G. Zinc-containing neurons in hippocampus and related CNS structures. *Prog Brain Res* 1990;83:71– 84.

Friel JK, Andrews WL, Matthew JD, Long DR, Cornel AM, Cox AM et al. Zinc supplementation in very-low-birth-weight infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1993; 17: 97-104.

Ganapathy S, Volpe SL. Zinc, exercise, and thyroid hormone function. *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999;39:369-90.

Georgieff MK. Nutrition and the developing brain: nutrient priorities and Measurement. *Am J Clin Nutr* 2007;85(suppl):614S–20S.

Gogia S, Sachdev HS. Zinc supplementation for mental and motor development in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Dec 12.

Golub MS, Takeuchi PT, Keen CL, Gershwin E, Hendricks AG, Lonnerdal B. Modulation of behavioral performance of prepubertal monkeys by moderate dietary zinc deprivation. *Am J Clin Nutr* 1994;60: 238–43.

Griffin IJ, Domellof M, Bhatia J, Anderson DM, Kler N. Zinc and copper requirements in preterm infants: An examination of the current literature. *Early Human Development* 2013; S29-S34.

Hambridge KM, Krebs NF, Westcott JE, Miller LV. Changes in zinc absorption during development. *J Pediatr* 2006; 149: S64-68.

Heinig MJ, Brown KH, Lonnerdal B, Dewey KG. Zinc supplementation does not affect growth, morbidity, or motor development of US term breastfed infants at 4-10 mo of age. *Am J Clin Nutr;* 2006 Sep;84(3):594-601.

Henderson G, Fahey T, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD004696.

Hesse G. Chronic zinc deficiency alters neuronal function of hippocampal mossy fibers. *Science* 1979;205:1005–7.

Islam MN, Chowdhury MA, Siddika M, Qurishi SB, Bhuiyan MK, Hoque MM, McCarthy D. Escalas McCarthy de aptitudes y psicomotricidad para niños. Madrid: Publicaciones de psicología aplicada. 1977.

Jimenez R, Martínez M, Peñalver R. Efecto del zinc sobre el crecimiento y desarrollo del niño con bajo peso al nacer. *Colombia Médica* 2007;38 (supl 1):6-13.

King JC, Shames DM, Woodhouse LR. Zinc homeostasis in humans. *J Nutr* 2000; 130:S1360-6.

Koletzko B, Poindexter B, Uauy R. Nutritional Care of Preterm Infants: Scientific Basis and Practical Guidelines. *World Rev Nutr Diet.* Basel, Karger, 2014;110:297-9.

Krebs NF, Reidinger CJ, Robertson AD, Hambidge KM. Groth and intakes of energy and zinc in infants fed human milk. *J Pediatr.* 1994; 124: 32-39.

Kretchmer N, Beard JL, Carlson S. The role of nutrition in the development of normal cognition. *Am J Clin Nutr* 1996;63(suppl):997S–1001S.

Lafeber HN. Nutritional assessment and measurement of body composition in preterm infants. *Clin Perinatol* 1999; 26: 997-1005.

Lind T, Lonnerdal B, Stenlund H, Ismail D, Seswandhana R, Ekstrom EC. A community-based randomized controlled trial of iron and zinc supplementation in Indonesian infants: interactions between iron and zinc. *Am J Clin Nutr* 2003;77:883-90.

Lira PIC, Ashworth A, Morris SS. Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function and growth of low-birth-weight full-term infants in northeast Brazil. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68(suppl): 418 S- 824 S.

Liuzzi JP, Bobo JA, Lichten LA, Samuelson DA, Cousins RJ. Responsive transporter genes within the murine intestinal-pancreatic axis form a basis of zinc homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:14355-60.

Liuzzi JP, Cousins RJ. Mammalian zinc transporters. *Annu Rev Nutr* 2004;24:151-72.

Lonnerdal B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J Nutr* 2000;130:137-8S.

Malika D, Shah, Shilpa R. Deficiencias nutricionales en lactantes prematuros. *Pediatr Clin N Am* 2009; 56: 1069–1083.

Maverakis E, Fung MA, Lynch PJ, Draznin M, Michael DJ, Ruben B, et al. Acrodermatitis enteropathica and an overview of zinc metabolism. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:116-24.

Meriardi M, Caulfield LE, Zavaleta N, Figueroa A, Dominici F, Dipietro JA. Randomized controlled trial of prenatal zinc supplementation and the development of fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190: 1106–12.

Murria-Kolb LE, Khatry SK, Katz J, Schaefer BA, Cole PM, LeClerq SC, Morgan ME, Tielsch JM, Christian P. Preschool micronutrient supplementation effects on intellectual and motor function in school-aged nepalese children. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(5):404-410.

Nissensohn M, Sánchez-Villegas A, Fuentes Lugo D, Henríquez Sánchez P, Doreste Alonso J, Skinner AL, Medina MW, Lowe NM, Hall Moran V, Serra-Majem L. Effect of zinc intake on mental and motor development in infants: a meta-analysis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2013;83(4):203-15. doi: 10.1024/0300-9831/a000161.

Paupé A, Lenclen R, André MC, Mesnage R, Campet R, Blanc P et al. Carencia en zinc chez un prématuré nourri au lait maternel. *Arch Pédiatr.*1996;3: 507-508.

Pérez López J, Brito AG, Martínez Fuentes MT, Díaz Herrero A, Sánchez Caravaca , Fernández Rego FJ, Casbas Gómez I. Las escalas Bayley BSID I frente a BSID II como instrumento de evaluación en Atención Temprana. *Anales de psicología* 2012; 28(2):484-489.

Prasand AS. Discovery of human zinc deficiency:its impact on human health and disease. *Adv Nutr.* 2013;4:176-90.

Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr* 2003;133:3215–21.

Sandstead HH, Frederickson CJ, Penland JG. History of Zinc as Related to Brain Function. *J. Nutr.* 2000; 130: 496S–502S.

Sazawal S, Black RE. Effect of oral supplementation on the growth of preterm infants. *Indian Pediatrics* 2010; 47:841-843.

Seung-Yeon Kim, Jung Hwa Park, Ellen Ai-Rhan Kim and Yang Cha Lee-Kim. Longitudinal study on trace mineral compositions (selenium, zinc, copper, manganese) in Korean human preterm milk. *J Korean Med Sci* 2012;27:532-536.

Shankar AH, Prasad AS. Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection. *Am J Clin Nutr.* 1998; 68 (suppl): 447S-463S.

Siegel EH, Kordas K, Stoltzfus RJ, Katz J et al. Inconsistent effects of iron-folic acid and/or zinc supplementation on the cognitive development of infants. *J Health Popul Nutr* 2011; 29(6):593-604.

Solomons N, Slavin JL. What impact does stage of physiological development and/or physiological state have on the bioavailability of dietary supplements. *J Nutr.* 2001;131;1392S-1395S.

Stead JD, Neal C, Meng F. Transcriptional profiling of the developing rat brain reveals that the most dramatic regional differentiation in gene expression occurs postpartum. *J Neurosci* 2006;26:345–53.

Taneja S, Bhandari N, Bhal R, Bhan MK. Impact of zinc supplementation on mental and psychomotor scores of children aged 12 to 18 months: a randomized, double-blind trial. *J Pediat.* 2005 Apr; 146 (4): 506-511.

Bueno O, Bueno G, Moreno LA, Nuvalia RJ, Perez-González JM, Bueno M. Zinc supplementation in infants with asymmetric intrauterine growth retardation; effect on growth, nutritional status and leptin secretion. *Nutr Hosp.* 2008; 23(3): 212-219.

Ruz M, Zinc supplementation and growth. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006; 9:757-762.

Taneja S, Bhandari N, Rongsen-Chandola T, Mahalanabis D, Fontaine O, Bhan MK. Effect of zinc supplementation on morbidity and growth in hospital-born, low-birth-weight infants. *Am J Clin Nutr*; 2009 Aug;90(2):385-91.

Tang W, Ridout D, Modi N. Assessment of total body water using bioelectrical impedance analysis in neonates receiving intensive care. *Arch Dis Child* 1997; 77: F123-F126.

Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr* 2013;162:S17-25.

Tuerk MJ, Fazel N. Zinc deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:136-43.

Volpe JJ. Neurology of the newborn. Fifth edition. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008.

Wang K, Zhou B, Kuo YM, Zemansky J, Gitschier J. A novel member of a zinc transporter family is defective in acrodermatitis enteropathica. *Am J Hum Genet* 2002;71:66-73.

Warthon-Medina M, Qualter P, Zavaleta N, Dillon S, Lazarte F, Lowe NM. The long term impact of micronutrient supplementation during infancy on cognition and executive function performance in pre-school children. *Nutrients* 2015, 7(8); 6606-6627.

Wastney ME, Angelus PA, Barnes RM, Siva RV. Zinc absorption, distribution, excretion and retention by healthy preterm infants. *Pediatr Res*. 1999; 45: 191-196.

Winick M, Rosso P. The effect of severe early malnutrition on cellular growth of the human brain. *Pediatr Res* 1969;3:181-4.

Young L, Morgan J, McCormick FM, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard term formula for preterm infants following hospital discharge. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Mar 14;3:CD004696.