

TRABAJO ORIGINAL

**Composición de leche materna en madres de recién nacidos de pre-termino menor a 33 semanas**

Marcela Pizarro <sup>(1)</sup>, Patricia Mena <sup>(2)</sup>, Andrés Bodini <sup>(3)</sup>.

1. Residente de Pediatría, División de Pediatría, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile.
2. Unidad de Neonatología, Hospital Sotero del Río, Profesor Asistente Adjunto, División de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago de Chile
3. Dirección de investigación, Universidad La Serena, Chile.

**Resumen**

**Introducción:** La leche materna es recomendada como el alimento más adecuado en el primer año de vida, ya que proporciona los sustratos necesarios para el crecimiento del recién nacido. En los últimos años se ha ampliado el estudio de la composición de la leche materna y su relación sobre el efecto de la nutrición en los recién nacidos de pre termino.

**Objetivo:** investigar la composición de macronutrientes en leche materna de recién nacidos prematuros (<33 semanas).

**Métodos:** análisis de contenido de proteínas, carbohidratos y lípidos en muestras de leche materna de recién nacidos prematuros (<33 semanas) recolectadas longitudinalmente, según protocolo de estudio.

**Resultados:** Se presenta variabilidad en muestras recolectadas en tres semanas consecutivas de edad posnatal, dando contenido de proteína que vario de 1,34 g/dl (DS ± 0.11) a 1,05 g/dl (DS ± 0.10) con (p <0,05). Hidratos de carbono vario de 6,20 g/dl (DS ± 0.17) a 6.77 g/dl (DS ± 0.22) con (p <0,05). Lípidos vario de 4.10 g/dl (DS ± 0.39) a 4.33 g/dl (DS ± 0.26) con (p=0,075).

**Discusión:** Estos datos proporcionan una visión más detallada de la ingesta de nutrientes de los recién nacidos prematuros alimentados con leche materna.

**Abstract**

**Introduction:** Breast milk is recommended as the most suitable food in the first year of life, as it provides the substrates required for growth of the newborn. In recent years it has expanded the study of the composition of breast milk and their relationship on the effect of nutrition in preterm infants.

**Objective:** To investigate the macronutrient composition of breast milk in preterm infants (<33 weeks).

**Methods:** Analysis of protein, carbohydrates and lipids in breast milk samples from preterm (<33 weeks) collected longitudinally, according study protocol.

**Results:** We present variability in samples collected in three consecutive weeks of postnatal age, giving protein content ranged from 1.34 g / dl (SD ± 0.11) to 1.05 g / dl (SD ± 0.10) with (p < 0.05). Carbon hydrates 6.20 g / dl (SD ± 0.17) to 6.77 g / dl (SD ± 0.22) with (p <0.05). Fat of 4.10 g / dl (SD ± 0.39) to 4.33 g / dl (SD ± 0.26) with (p = 0.075).

**Discussion:** These data provide a more detailed picture of the nutrient intake of preterm infants fed breast milk.

**Key Words:** human milk; macronutrient; preterm infant.

**Introducción**

La leche materna es recomendada como el alimento más adecuado en el primer año de vida y, en forma exclusiva, en los primeros meses. <sup>(1)</sup> Las campañas de promoción de la lactancia materna, intentando revertir la disminución de la alimentación al pecho observada en occidente en las últimas décadas, han subrayado la perfección de la leche materna para la nutrición del niño.

Es sabido que la composición de la leche materna es la óptima para la nutrición esencial y es por lo general bastante estable. Compuesta por macronutrientes como proteínas, hidratos de carbono, lípidos y por micronutrientes como vitaminas y minerales, la leche materna no sólo proporciona los sustratos necesarios para el crecimiento del recién nacido, sino también un gran número de componentes bioactivos que modulan el desarrollo neonatal. <sup>(2)</sup>

En los últimos años se ha ampliado el estudio de la composición de la leche materna y su relación sobre el efecto de la nutrición postnatal temprana, en los recién nacidos de pre término (RNPT) <sup>(3)</sup>, indicando que la tasa de ganancia de peso es influenciado directamente por la cantidad de calorías y el aumento de la longitud corporal y circunferencia craneana por otro lado, se ven afectadas por la cantidad de proteínas aportadas. <sup>(4)</sup>

Los estudios centrados en el contenido de macronutrientes de la leche materna han revelado que concentraciones de proteínas son mayores en madres de recién nacidos de pre término, con predominio en menores de 28 semanas, sin embargo presenta grandes cambios; disminuyendo en el tiempo, tanto en RNPT como recién nacidos de término (RNT) <sup>(5)</sup>. En tanto el contenido de hidratos de carbono no muestran cambios significativos en el tiempo, siendo el contenido de lípidos el que muestra mayor variabilidad, disminuyendo durante el día, aumentando levemente durante lactancia y elevándose de forma substancial dentro de una misma mamada. En concreto, diversos estudios revelan variaciones significativas individuales en el tiempo, tanto en concentración de proteínas y grasa, siendo mayores en madres de recién nacidos de pre término <sup>(6)</sup>.

Sabiendo que en Chile como en la literatura internacional los estudios centrados en el contenido de macronutrientes de la leche materna y de su variabilidad según edad gestacional son escasos. El conocimiento de las posibilidades de variación de la composición de la leche materna permitiría al equipo de salud enfrentar los problemas nutricionales y una mayor precisión a la hora de suplementar nutrientes <sup>(7)</sup>.

Por tanto el principal objetivo de nuestro estudio fue analizar el contenido de macronutrientes como hidrato de carbono, grasa y proteínas, en muestras de leche humana a partir de madres de recién nacidos prematuros < 33 semanas, y además describir la variación de estos componentes en prematuros de diferente edad postnatal y diferente edad gestacional (EG).

### Metodología

**Participantes:** Se seleccionó a las participantes del estudio en la unidad de neonatología del Hospital Sotero del Río, siendo el principal requisito, madres de RNPT menor a 33 semanas que se encuentren en proceso de lactancia materna durante la hospitalización de sus hijos, con un volumen de leche producido la primera semana de vida, suficiente para los requerimientos de cada lactante y para la muestra necesaria a analizar, recolección realizada posterior a la firma del consentimiento informado aprobado por el comité de ética del establecimiento. Se reclutó el máximo de participantes a partir de enero a octubre del 2014, que fue un total de 37 participantes, 14 de los cuales fueron posteriormente excluidas por diversas razones (8 madres no tenía suficiente leche durante al menos 2 semanas y 6 madres no cumplen con calendario de muestreo acordado).

**Diseño:** Corresponde a un estudio de tipo descriptivo y longitudinal. Para la realización del estudio se solicita a cada participante una muestra de leche materna que sea equivalente a una extracción completa de una mama, en cualquier horario del día (mínimo 15 ml), que puede ser obtenida de forma manual o con ayuda de un extractor de leche, la extracción de cada muestra se realiza por la propia participante o con ayuda del personal de la unidad según sea el caso, con la muestra completa de leche materna homogenizada, se extrae un volumen de 14 ml, en un recipiente plástico, limpio y seco, de cierre hermético, que se rotula con el nombre de la madre participante, fecha de nacimiento del recién nacido, fecha y edad gestacional actual y número de muestra recolectada, que se conserva a una temperatura de -20°C para el análisis posterior. Se recolecta una muestra semanal, desde la primera semana de vida de cada RNPT, durante 3 semanas consecutivas, siendo el lugar de toma de muestra y recolección, el lactario de la unidad neonatal del Hospital Sotero del Río.

**Análisis de Leche Materna:** Las muestras se analizaron utilizando un equipo especializado en la medición de la composición de leche humana, que

corresponde al equipo MILKOSCAN Julie Z9 Fulmatic, adquirido por la unidad de neonatología del Hospital Sotero del Río el año 2012, el cual realiza una medición a través de espectrofotometría infrarrojo, ocupando un rango medio infrarrojo (IR) que mide la absorción de radiación IR a una frecuencia específica para el componente que está siendo evaluado, el cual cumple los requisitos definidos para la evaluación de cada macronutriente contenido en la leche humana.<sup>(8)</sup>

El análisis de IR es un método valioso en la investigación, especialmente en las que requieren análisis de grandes números de muestras, y para seguimiento continuo del valor nutricional de la leche humana en programas de bancos de leche.<sup>(9)</sup>

**Análisis Estadístico:** Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS (versión 21.0 para Windows; SPSS Inc, Chicago, Illinois, EE.UU.) y R (Versión 3.01). Donde se aplica la prueba Shapiro-Wilk como prueba de distribución normal para los grupos de macronutrientes de hidratos de carbono, lípidos y proteínas, categorizados en tres grupos según semana de muestreo, además se realiza prueba de varianzas homogéneas de Levene y se emplea pruebas de análisis de ANDEVA, para los macronutrientes lípidos e hidratos de carbono, este último con diferencia significativa con un valor de  $p < 0,05$ , mientras que se aplicó la prueba no-paramétrica de Kruskal-Wallis para las proteínas, mostrando también diferencia significativa ( $p < 0,05$ ). Finalmente se utiliza la prueba de rango post-hoc Tukey HSD (*Honest Significant Difference*) a los valores de hidratos de carbono y proteínas, que comprueba diferencia significativa ( $p < 0,05$ ) comparando cada grupo de muestreo (semana 1-2-3) entre sí y se utiliza distribución t-Student para análisis de muestras de macronutrientes y variabilidad según edad gestacional con valor significativo de ( $p < 0,05$ ).

### Resultados

El total de madres participantes fue de 23, con recolección de 69 muestras de leche materna, en el periodo de lactancia de sus hijos RNPT menores de 33 semanas, cuya edad gestacional media fue de  $30.5 \pm 2.5$

semanas. Todos alimentados con lactancia materna exclusiva según necesidad de volumen. De las 69 muestras analizadas, todas corresponden a una muestra semanal de cada madre participante, por tres semanas consecutivas desde el reclutamiento.

Los resultados fueron agrupados en tres grandes grupos de muestreo según edad postnatal, desde la primera muestra al nacer a la tercera semana de vida, independiente de la edad gestacional. El contenido de proteína de las muestras de leche varió con una media de 1,34 g/dl ( $DS \pm 0.11$ ) en la primera semana a 1,05 g/dl ( $DS \pm 0.10$ ) en la tercera semana, con ( $p < 0,05$ ), como lo muestra la figura 1. En cuanto al contenido de hidratos de carbono se observó una media de 6,20 g/dl ( $DS \pm 0.17$ ) en la primera semana con un incremento a 6,77 g/dl ( $DS \pm 0.22$ ) en la tercera semana, con un valor significativo, ( $p < 0,05$ ), como lo muestra la figura 2. Mientras que el contenido de lípidos obtenidos durante la primera semana de muestra tuvo una media de 4,10 g/dl ( $DS \pm 0.39$ ) con variación a la tercera semana con una media de 4,33 g/dl ( $DS \pm 0.26$ ) que no muestra diferencia significativa con ( $p = 0,075$ ), datos expresados en la figura 3.

Por otro lado se realizó el análisis de macronutrientes de la leche materna y su variabilidad según edad gestacional, como se muestran en la Tabla 1. Observando variaciones en el tiempo con una marcada disminución en la cantidad de proteínas (figura 4), mostrando una media de 1,23 g/dl ( $DS \pm 0,22$ ) y una diferencia significativa en la variación con un ( $p = 0,007$ ). En tanto la cantidad de hidratos de carbono muestra un aumento significativo de variabilidad según edad gestacional (figura 5), con una media 6,42 g/dl ( $DS \pm 0,36$ ) con ( $p = 0,003$ ). Finalmente el contenido de lípidos no muestra un cambio específico (figura 6) con respecto a la EG, con una media de 4,16g/dl ( $DS \pm 0,16$ ) y sin cambio significativo con ( $p = 0,06$ ).

### Discusión

En la presente investigación se confirmó, como ya se ha indicado en la literatura, que la composición de macronutrientes de

la leche humana es notable por su variabilidad y aún más en RNPT <sup>(8)</sup>.

En cuanto a cada macronutriente analizado se detectó principalmente una diferencia significativa en los niveles mayores de proteína de leche de RNPT de menor EG (28 semanas) en comparación con los moderadamente prematuros (32 a 33 semanas). Esto indica una relación inversa entre el contenido de proteína y la edad gestacional. Similares hallazgos a las nuestras se encuentran en publicaciones como las de J. Bauer, J. Gerss 2011 <sup>(7)</sup> con valores de proteínas que van de 1,8 -2,2 g/dl en población de RNPT extremos menores de 28 semanas, presentando valores razonablemente mayores debido a poblaciones de estudio diferentes, ya que nuestro estudio se lleva a cabo en una población de RNPT más tardíos.

Por otro lado en la investigación de Ballard y Morrow en el 2013 <sup>(10)</sup> aseguran que los niveles de proteína disminuyen en la leche materna durante los primeros 4 a 6 semanas de vida, independientemente de la edad gestacional, similar a nuestros hallazgos donde encontramos una disminución significativa de los valores de proteínas al paso de la edad postnatal ( $p < 0,05$ ), pero también disminución significativa ( $p = 0,003$ ) según edad gestacional. Por tanto la producción de proteína es mayor en la leche materna de los recién nacidos extremadamente prematuros que sugieren una adaptación a la mayores requerimientos proteicos de estos niños. <sup>(7)</sup>.

En relación al contenido de hidratos de carbono en la leche materna, se confirmó según lo descrito en la literatura un aumento gradual durante las semanas posteriores al parto, con diferencia significativa en el aumento medido según edad gestacional ( $p < 0,05$ ). Faerk et al. <sup>(8)</sup> demostraron que las concentraciones de carbohidratos aumentó después de 2 semanas de lactancia alcanzando un nivel constante después de este período, aunque las madres que producen mayores cantidades de leche tienden a tener concentraciones más altas de hidratos de carbono <sup>(9)</sup>, lamentablemente en nuestro estudio no analizamos en volumen de

producción de leche materna en la población de RNPT < 33 semanas.

Nuestras muestras de leche materna de pretérmino contenían una cantidad de lípidos similar a la reportada en la literatura con una media de 4,16 g/dl, con un aumento adicional durante la lactancia pero que no fue significativa ( $p > 0,05$ ). Landers & Hartmann en el 2012 <sup>(11)</sup> analizaron muestras de leche materna con una media de 4.2 g/dl para lípidos, afirmando que este macronutriente es el más variable de la leche ya que existe diferencia en su contenido final, variando entre mujeres, según la etapa de lactancia, el volumen de leche, la hora del día, la frecuencia de la alimentación y dentro de la lactancia materna o de la expresión de la leche (es decir, inicio y final), lo que muestra una limitación de nuestro estudio ya que solo se analizó una muestra completa de lactancia semanal sin la asociación de la variables ya descritas para el resultado final.

Podemos afirmar entonces que la composición de la leche humana es dinámica. Cuanto más se aprende acerca de la composición de la leche humana cuanto más parece ser una sustancia bioactiva <sup>(10)</sup>. Mientras los innumerables beneficios inmunológicos ya conocidos de la leche humana contribuyen a ser la mejor fuente de nutrición infantil <sup>(12)</sup>, la variabilidad en su composición nutricional en diferentes periodos postnatales pueden requerir la aplicación de estrategias específicas para optimizar la entrega de nutrientes al recién nacido, sobre todo al recién nacido de pre termino.

Tal vez la mayor preocupación en el suministro de leche materna en los recién nacidos prematuros es el crecimiento <sup>(13)</sup>. Los recién nacidos prematuros tienen necesidades nutricionales únicas. Este es el período en que se produce un rápido crecimiento y la madurez de todos los sistemas. El peso fetal se duplicará, habrá un aumento de la longitud del 25%, y el 70% de todas las calorías se utilizara para el crecimiento del cerebro. Es sabido que una mayor ingesta de proteínas es beneficioso para el crecimiento de los recién nacidos prematuros y que el contenido de proteínas disminuye con la duración de la lactancia. Por esto se

requiere estrategias clínicas para la fortificación de la leche humana y así manejar la variabilidad nutricional de la alimentación, sin tener una concepción asumida de los valores nutricionales carentes en los lactantes y más bien conocer cada valor nutricional en déficit para la suplementación individualizada y cumplir con los objetivos nutricionales para cada lactante.

Los beneficios de la leche humana son tales que la política de lactancia materna de la AAP <sup>(11)</sup> afirma además que *"todos los niños prematuros deben recibir leche materna"*, ya sea leche de la propia madre, fresca o congelada, como su dieta principal y si leche de la propia madre no está disponible, las donantes de leche humana pasteurizada deben ser el ideal para su reemplazo.

La ciencia de la nutrición de la leche humana y la terapéutica están avanzando a una increíble velocidad <sup>(10)</sup>. El rápido crecimiento de los bancos de leche humana permite a los médicos ofrecer leche de donantes para recién nacidos prematuros y bebés con bajo peso al nacer con mayores necesidades nutricionales y que puedan ser analizadas en la composición exacta de nutrientes que proporcionarían un producto estandarizado.

En resumen, una colección longitudinal de muestras de leche materna de prematuros, nos permitió observar la composición y los cambios en el patrón de macronutrientes específicos conforme al avance en las semanas de lactancia y según variación de la edad gestacional. Subrayando la mayor variación en el contenido de proteínas, cruciales para el crecimiento postnatal, por lo que la fortificación de estas en leche materna es altamente deseable para mejorar la gestión nutricional en una etapa vulnerable en los recién nacidos prematuros y facilitar una mayor precisión en la suplementación de la leche humana, lo que actualmente es posible.

Estos datos proporcionan una visión más detallada de la ingesta de nutrientes de los recién nacidos prematuros alimentados con leche materna, mientras que se necesita más investigación sobre el tema de la utilización de los nutrientes en esta área

para proporcionar una correcta suplementación individualizada.

### Agradecimientos

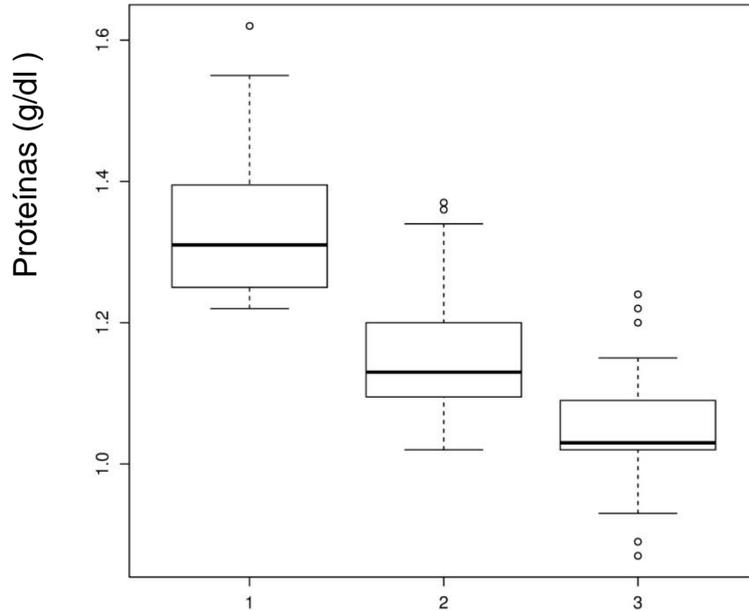
Agradecemos especialmente a las madres participantes, sin los cuales este estudio no hubiera sido posible, por las generosas contribuciones y la gran comprensión. Los autores agradecen el apoyo técnico de Dafne Arenas, Nutricionista de la Unidad de Neonatología del Hospital Sotero del Río y de María Elena Nilo, Tecnóloga Médico de la Unidad de Investigación del Hospital Sotero del Río.

### Referencias

1. Sisk PM, Lovelady CA, Dillard RG, Gruber KJ, O'Shea TM. Maternal and infant characteristics associated with human milk feeding in very low birth weight infants. *J Hum Lact* 2009;25:412e9.
2. Isaacs EB, Morley R, Lucas A. Early diet and general cognitive outcome at adolescence in children born at or below 30 weeks gestation. *J Pediatr* 2009;155:229e34.
3. Neville MC. Secretion and composition of human milk. *Jr. Neonatal nutrition and metabolism*. St. Louis: Mosby 1991; 260-279.
4. Sauer PJ. Can extrauterine growth approximate intrauterine growth? Should it? *. Am J Clin Nutr* 2007;85:608Se13S.
5. Wojcik KY, Rechtman DJ, Lee ML, Montoya A, Medo ET. Macronutrient analysis of a nationwide sample of donor breast milk. *J Am Diet Assoc* 2009;109:137e40
6. Maas YG, Gerritsen J, Hart AA, Hadders-Algra M, Ruijter JM, Tamminga P, et al. Development of macronutrient composition of very preterm human milk. *Br J Nutr* 1998;80:35e40.
7. J. Bauer, J. Gerss. Longitudinal analysis of macronutrients and minerals in human milk produced by mothers of preterm infants/

- Clinical Nutrition 30 (2011) 215e220
8. (Faerk J, Skafte L, Petersen S, Peitersen B, Michaelsen KF. Macronutrients in milk from mothers delivering preterm. *Adv Exp Med Biol* 2001;501:409e13 )
  9. Nommsen LA, Lovelady CA, Heinig MJ, et al Determinants of energy, protein, lipid, and lactose concentrations in human milk during the first 12 mo of lactation: the DARLING Study. *AM J Clin Nutr* 1991;53(2):457-63.
  10. Ballard o & Morrow AL (2013). Human milk composition nutrients and bioactive factors. *Pediatr Clin N Am* 60 (2013) 49–74.
  11. Landers & Hartmann. American Academy of Pediatrics. Breastfeeding and the use of human milk. *Pediatrics* 2012;129:3.
  12. Schanler RJ (2012) Rationale for breastfeeding. In Patti J Thureen & William W Hay, Jr. (Eds). *Neonatal Nutrition and Metabolism*, (2<sup>nd</sup> ed.). New York: NY; Cambridge University Press.
  13. Underwood MA Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin N Am* 60 (2013) 189-207.

Figuras y tablas estudio



Semanas de muestra postnatal

Fig. 1. Los diagramas de caja ilustran la mediana, cuartiles, el rango, los valores atípicos (o) de la proteína en el contenido de la muestras de leche de cada una de las semanas de muestra postnatal.

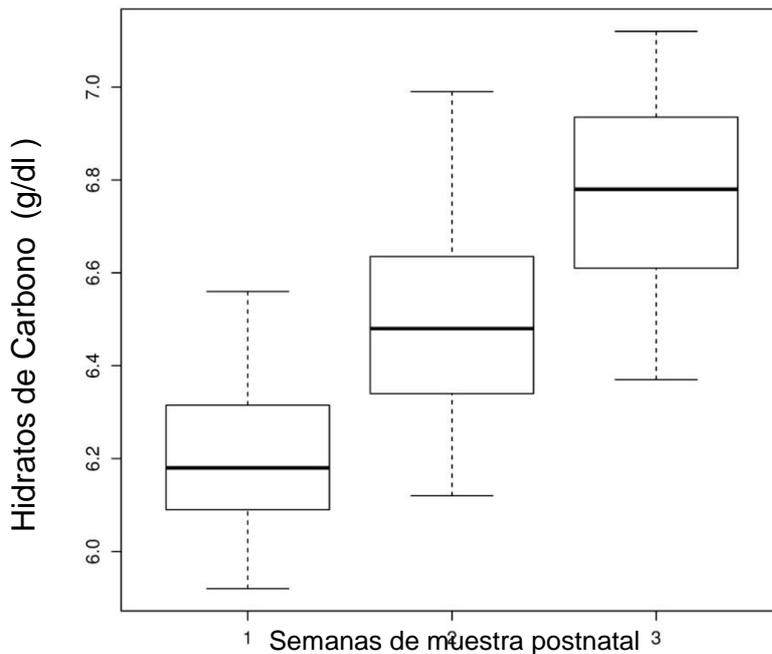


Fig. 2. Los diagramas de caja ilustran la mediana, cuartiles, y el rango, de los hidratos de carbono en el contenido de la muestras de leche de cada una de las semanas de muestra postnatal.

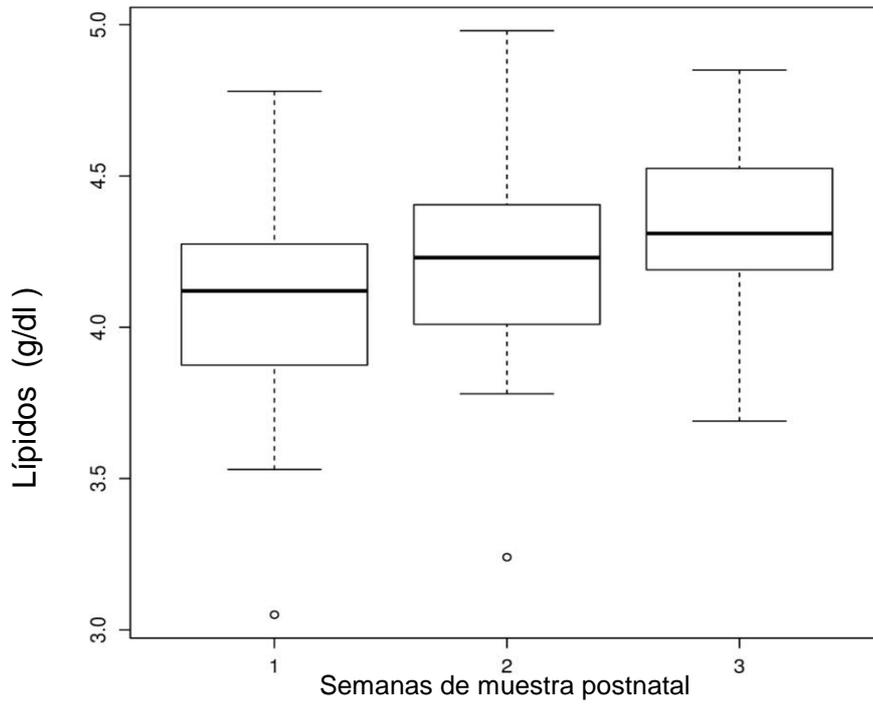


Fig. 3. Los diagramas de caja ilustran la mediana, cuartiles, el rango, los valores atípicos (o) de los lípidos en el contenido de la muestras de leche de cada una de las semanas de muestra postnatal.

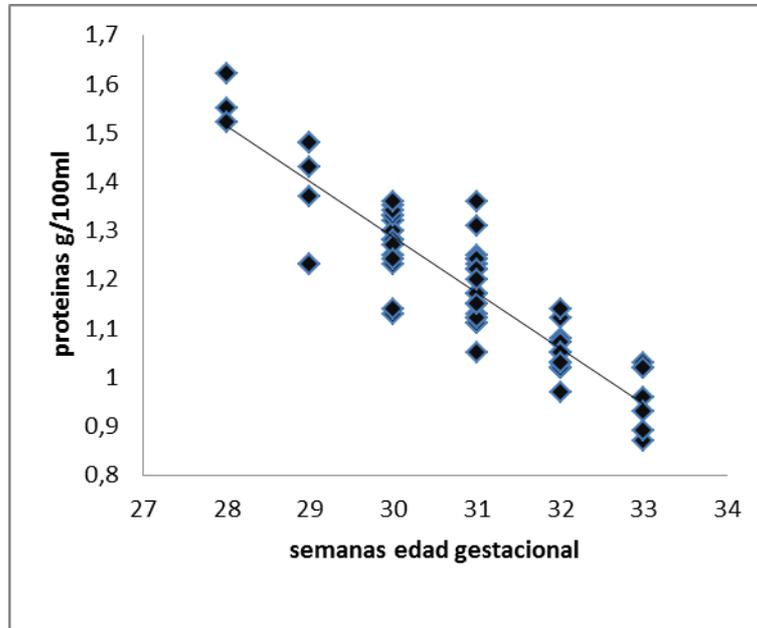


Fig. 4. Relación lineal entre contenido de proteínas y variabilidad según edad gestacional. (p =0,003)

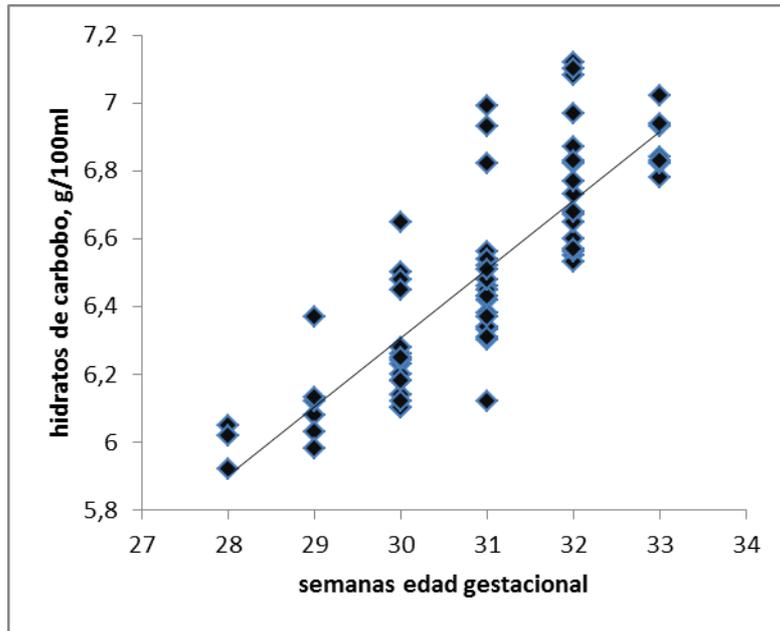


Fig. 5. Relación lineal entre contenido de hidratos de carbono y variabilidad según edad gestacional. (p=0,007)

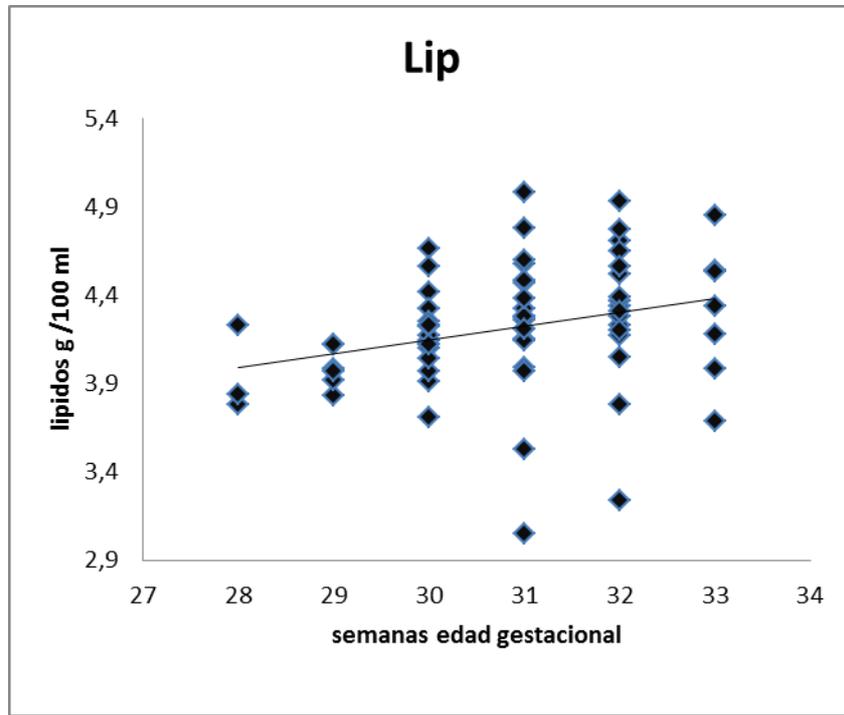


Fig. 6. Relación lineal entre contenido de lípidos y variabilidad según edad gestacional. (p =0,06)

Tabla 1. Contenido de macronutrientes según edad gestacional.

EG (sem)	Muestras (n)	Contenido por 100 mL, Media , (DE)		
		Hidratos de carbono (g/dl)	Proteínas (g/dl)	Lípidos (g/dl)
28	3	6.00	1.56	3.95
29	6	6.12	1.37	3.99
30	16	6.27	1.28	4.18
31	20	6.48	1.19	4.24
32	17	6.77	1.05	4.32
33	7	6.88	0.96	4.30
	media total	6.42	1.23	4.16
	DE	0.36	0.22	0.16
	p (<0,05)	0,007	0,003	0,06

\*DE: desviación estándar.