

**EFFECTOS DE LA FORTIFICACIÓN DE LA LECHE MATERNA EN LA VELOCIDAD DE
CRECIMIENTO EN RECIÉN NACIDO CON PESO AL NACER MENOR A 1500 g:
REVISIÓN DE LA LITERATURA.**

LAURA SOFÍA MONTERO ALARCÓN.

TRABAJO DE GRADO

Presentado como requisito parcial para optar al título de

NUTRICIONISTA DIETISTA.

GILMA OLAYA VEGA

Nutricionista Dietista MSc. PhD.

DIRECTORA

GERALDINE VARGAS SALAMANCA

Nutricionista Dietista cMSc.

ASESORA

PONTIFICIA UNIVERSIDAD JAVERIANA

FACULTAD DE CIENCIAS

CARRERA DE NUTRICIÓN Y DIETÉTICA

BOGOTÁ D.C. 2021

NOTA DE ADVERTENCIA

Artículo 23 de la Resolución N° 13 de Julio de 1946

“La Universidad no se hace responsable por los conceptos emitidos por sus alumnos en sus trabajos de tesis. Solo velará porque no se publique nada contrario al dogma y a la moral católica y por qué las tesis no contengan ataques personales contra persona alguna, antes bien se vea en ellas el anhelo de buscar la verdad y la justicia”.

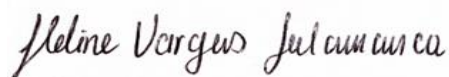
**EFFECTOS DE LA FORTIFICACIÓN DE LA LECHE MATERNA EN LA VELOCIDAD DE
CRECIMIENTO EN RECIÉN NACIDO CON PESO AL NACER MENOR A 1500 g:
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

LAURA SOFÍA MONTERO ALARCÓN.

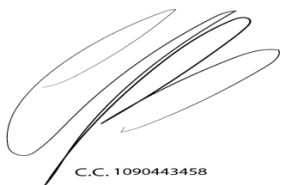
APROBADO



Gilma Olaya Vega.
Nutricionista Dietista, MSc, PhD
Directora



Geraldine Vargas Salamanca.
Nutricionista Dietista, cMSc
Asesora



C.C. 1090443458

Carolina Clavijo Bravo
Nutricionista Dietista, MSc
Jurado

**EFFECTOS DE LA FORTIFICACIÓN DE LA LECHE MATERNA EN LA VELOCIDAD DE
CRECIMIENTO EN RECIÉN NACIDO CON PESO AL NACER MENOR A 1500 g:
REVISIÓN DE LA LITERATURA**

LAURA SOFÍA MONTERO ALARCÓN.

APROBADO

Alba Alicia Trespalacios Rangel.
Bacterióloga, PhD
Decana Facultad de Ciencias

Luisa Fernanda Tobar Vargas.
Nutricionista Dietista, MSc.
Directora de la Carrera

Dedicatoria

“A mis papás, quienes desde el ejemplo se han encargado de educarme, me han animado a seguir mis pasiones y me han acompañado incondicionalmente todos estos años, a ustedes por ayudarme a materializar cada uno de mis sueños.

Que Dios me permita verlos celebrar mis logros como si fueran suyos por muchos años más, los amo con todo mi corazón”

Agradecimientos

A la profesora Gilma Olaya, mi directora, por su exigencia, rigurosidad y por siempre animarme a dar lo mejor de mí. A mi asesora, la profesora Geraldine Vargas, por ser ejemplo de disciplina y dedicación, por su paciencia e incondicionalidad demostrada a lo largo del desarrollo de este trabajo. A ustedes por todo el tiempo dedicado, por estar siempre dispuestas a escuchar y por ser guías en este camino, gracias, sin ustedes esto no hubiera sido posible.

A mis amigas, Margie, Laura, Estefanía y Viviana, por hacer de estos años de aprendizaje una de las mejores experiencias, por aportar desde su perspectiva de vida a mi crecimiento tanto académico como personal, y porque a pesar de la distancia las he sentido más cerca que nunca.

TABLA DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN	12
2. MARCO TEÓRICO	13
2.1 Recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g	13
2.1.1 Requerimientos nutricionales del recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g	13
2.2 Leche materna.....	14
2.2.1 Contenido de nutrientes de leche materna.....	14
2.3 Fortificación de la leche materna	15
2.3.1 Fortificadores de leche materna	15
2.4 Métodos de fortificación en la práctica actual	16
2.4.1 Fortificación estándar	16
2.4.2 Fortificación individualizada.....	16
2.4.2.1 Fortificación individualizada ajustable	16
2.4.2.2 Fortificación individualizada selectiva o dirigida a macronutrientes	16
2.4.3 Fortificación de la leche materna con fórmula infantil	17
3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN.....	17
3.1 Formulación del problema	17
3.2 Justificación	18
4. OBJETIVOS	19
4.1 Objetivo general	19
4.2 Objetivos específicos.....	19
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	20
5.1 Diseño de la investigación.....	20
5.1.1 Tipo de estudio	20
5.1.2 Criterios de elegibilidad	20
5.2 Proceso de búsqueda de los artículos científicos:	20

5.3 Selección, recolección y análisis de la información:	21
5.4 Variables del estudio	21
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	22
6.1 Caracterización de los estudios incluidos	22
6.2 Identificación de los métodos de fortificación y fortificadores utilizados en los estudios incluidos.....	26
6.2.1 Descripción de las intervenciones realizadas.....	32
6.3 Efectos de la fortificación en la velocidad del crecimiento	34
6.3.1 Velocidad de crecimiento y método de fortificación estándar.	38
6.3.2 Velocidad de crecimiento y método de fortificación individualizada ajustable	38
6.3.3 Velocidad de crecimiento y método de fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes.	39
6.3.4 Velocidad de crecimiento con fórmula infantil.	40
6.4 Limitaciones y fortalezas.	40
7. CONCLUSIONES	40
8. RECOMENDACIONES	41
9. REFERENCIAS.....	42
10. ANEXOS	49

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Flujograma de selección de estudios con base en la metodología PRISMA.	22
--	----

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Aporte de macronutrientes de la leche materna (por 100 ml) de madre con parto prematuro y madres con parto a término.	15
Tabla 2. Características de los estudios incluidos.	24
Tabla 3. Clasificación de los artículos según sus métodos de fortificación y fortificadores utilizados.	27
Tabla 4. Efectos de la fortificación de la leche materna en la velocidad de crecimiento, consolidado por cada uno de los artículos.	35

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1. Cadenas de búsqueda utilizadas en las bases de datos.	49
Anexo 2. Descripción de las intervenciones por cada uno de los estudios incluidos.	50
Anexo 3. Caracterización de los artículos incluidos en la revisión de literatura teniendo en cuenta los criterios PRISMA.	56

RESUMEN

Introducción: El incremento de niños prematuros con peso menor a 1500 g que no logran alcanzar una velocidad de crecimiento adecuada, debido a condiciones en las que la leche materna no alcanza a satisfacer los requerimientos nutricionales aumentados, ha llevado a plantear la fortificación de la leche materna como alternativa para cubrir los requerimientos de nutrientes y alcanzar la velocidad de crecimiento esperada. **Objetivo:** Identificar el efecto de la fortificación de la leche materna en la velocidad de crecimiento del recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g mediante una revisión de literatura. **Metodología:** Revisión de literatura de artículos científicos publicados en el idioma inglés y español, entre enero de 2010 a enero de 2021. Se incluyeron los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y los criterios PICO, y se realizó el análisis de estos teniendo en cuenta los criterios adaptados de la metodología PRISMA. **Resultados:** Se encontraron 564 artículos, de los cuales trece cumplieron con los criterios de inclusión; cinco utilizaron el método de fortificación estándar, uno fortificación ajustable y uno fortificación con fórmula infantil, y seis compararon dos o más métodos de fortificación. Se identificaron 17 productos utilizados como fortificadores de leche materna, diez fortificadores multinutrientes de los cuales dos fueron derivados de leche humana, cinco fueron módulos de nutrientes y dos fueron fórmulas infantiles; todos los artículos reportaron la velocidad de crecimiento como ganancia de peso, nueve reportaron ganancia en longitud y diez en perímetro cefálico. **Conclusión:** El método de fortificación más utilizado fue la fortificación estándar; los fortificadores utilizados fueron multinutrientes derivados de leche de vaca en su mayoría. Se identificaron mejores efectos en la velocidad de crecimiento cuando se utilizó el método de fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes, sin embargo, se requiere mayor investigación en la población con peso al nacer menor a 1500 g, con estudios clínicos aleatorizados controlados.

ABSTRACT

Introduction: The increase of premature infants weighing less than 1500 g who fail to achieve an adequate growth velocity, due to conditions in which breast milk does not achieve the increased nutritional requirements, has led to consideration of breast milk fortification as an alternative to cover nutrient requirements and achieve the expected growth velocity.

Objective: To identify the effect of breast milk fortification on the growth rate of newborns with birth weight less than 1500 g by a literature review.

Methodology: Literature review of scientific articles published in English and Spanish between January 2010 and January 2021. The articles that met the inclusion criteria and PICO criteria were included, and their analysis was carried out taking into account the criteria adapted from the PRISMA methodology.

Results: Were found 564 articles, of which thirteen met the inclusion criteria; five used the standard fortification method, one adjustable fortification, and one infant formula fortification, and six compared two or more fortification methods. There were 17 products identified as breast milk fortifiers, ten multi-nutrient fortifiers including two from human milk derivatives, five were nutrient modules, and two were infant formulas; all articles reported growth velocity as weight gain, nine reported gain in length, and ten in head circumference.

Conclusion: The most predominant fortification method used was standard fortification; fortifiers were mostly cow's milk-derived multi-nutrients. Better effects on growth rate were identified when the fortification selective or macronutrient targeted method was used; however, further research is required in the population with birth weight less than 1,500 g, with randomized controlled clinical studies.

1. INTRODUCCIÓN

Una nutrición adecuada en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer durante las primeras semanas de vida se considera esencial para garantizar el óptimo crecimiento del menor, porque cuando esta condición no se da, se considera en gran parte responsable del retraso del crecimiento, y este a su vez se ha asociado con menor escolarización, menor desarrollo cognitivo y físico, disminución en la capacidad productiva y mayor deterioro de la salud. Este conjunto de sucesos a largo plazo representa costos tanto económicos, como a nivel del capital humano de un país, según la Organización Mundial de la Salud.

El recién nacido (RN) con muy bajo peso y peso extremadamente bajo al nacer demanda un incremento en el aporte de energía y nutrientes en comparación con el recién nacido a término con peso adecuado al nacer. Cuando en el recién nacido con muy bajo peso y peso extremadamente bajo al nacer no se logran cubrir los requerimientos nutricionales se considera un problema relevante, ya que se ha descrito el impacto que puede tener en la salud y nutrición del niño a corto y largo plazo. La práctica ideal el consumo de leche materna como único alimento, sin embargo, en algunas condiciones no se logra satisfacer las necesidades nutricionales del niño, razón por la cual, en la práctica clínica actual se hace necesario fortificar la leche materna para adaptarla a las necesidades nutricionales y lograr la velocidad de crecimiento esperada.

La velocidad de crecimiento en los niños con peso al nacer <1500 g en cuanto a ganancia de peso debería alcanzar los índices de crecimiento fetal intrauterino, es decir, una ganancia de aproximadamente $15-20$ g/kg/día, a su vez, un aumento de perímetro cefálico >0.9 cm/semana y entre 0.8 y 1.1 cm/semana de aumento en longitud según lo reportado en la literatura. Para lograr estas metas se debe garantizar un tratamiento nutricional adecuado, en términos de aporte de los nutrientes esenciales que permitan satisfacer las necesidades de los lactantes.

Teniendo en cuenta que la alimentación ideal es proporcionar leche materna al recién nacido y que en algunos casos no se alcanzaría a dar respuesta a los requerimientos nutricionales del recién nacido, se ha planteado la necesidad de fortificar la leche materna como una estrategia para favorecer la velocidad de crecimiento, sin embargo, no hay claridad al respecto porque la información científica es limitada. Por lo tanto, este trabajo busca dar respuesta a la siguiente pregunta ¿Cuál es el impacto de las diferentes prácticas de fortificación de leche materna en la velocidad de crecimiento del recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g?. Se plantea como objetivo identificar el efecto de la fortificación de la leche materna en la

velocidad de crecimiento del recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g mediante una revisión de literatura.

Se espera con este trabajo aportar información científica, sobre el efecto de la fortificación de la leche materna en el peso, longitud y perímetro cefálico de los recién nacidos con peso al nacer menor a 1500 g, con base en la revisión de la literatura científica disponible entre enero de 2010 a enero de 2021.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g

El peso al nacer es uno de los principales predictores de la mortalidad infantil y se asocia a cifras elevadas de morbilidad y mortalidad neonatales. Dentro de las complicaciones que se presentan en el recién nacido con muy bajo peso al nacer, se incluyen hipotermia, hipoglucemia, asfixia, dificultad respiratoria, desequilibrio de líquidos y electrolitos, hiperbilirrubinemia, infección, problemas neurológicos, sensoriales y anemia (Castro-Delgado, Salas-Delgado, Acosta-Argoty, Delgado-Noguera, & Calvache, 2016; Hurtado Ibarra, Rodríguez Cuadro, Navarro Manotas, Camacho Castro, & Nieves Vanegas, 2015).

El peso al nacer es considerado la primera medida antropométrica del feto o del recién nacido después del nacimiento. Teniendo en cuenta esta condición, los recién nacidos se pueden clasificar según su peso al nacer como peso extremadamente bajo al nacer con peso < 1000 g, muy bajo peso al nacer entre 1000 y 1500 g, bajo peso al nacer entre 1500 y 2500 g, peso insuficiente al nacer entre 2500 y 3000 g, adecuado peso al nacer entre 2500 y 4000 g y macrosomía con un peso al nacimiento entre 4000 y 4500 g (Palau, 2017)

2.1.1 Requerimientos nutricionales del recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g

Los recién nacidos prematuros, especialmente los de muy bajo peso y peso extremadamente bajo al nacer, requieren un mayor aporte de nutrientes con el fin de alcanzar el crecimiento óptimo. En este contexto la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) recomienda un aporte de 6,6 g/kg/d de grasa, 4,5 g/kg/d de proteína y 13,2 g/kg/d de carbohidratos (Agostoni et al., 2010). Esto con el fin de garantizar que esta población pueda obtener una ganancia aproximadamente de 20 a 30 g/día y 1 cm/semana de longitud (Angulo Castellanos & Morale García, 2016). Sin embargo, lograr este objetivo de aumento de peso es un reto difícil de alcanzar y como resultado, estos recién nacidos con frecuencia tienen un peso significativamente bajo en el momento del alta hospitalaria (Lee et

al., 2018), que podría dar lugar a una restricción del crecimiento postnatal y que está presente en más de la mitad de los neonatos con un peso al nacer $\leq 1.500\text{g}$ (Avila-Alvarez, Solar Boga, Bermúdez-Hormigo, & Fuentes Carballal, 2018).

2.2 Leche materna

Los beneficios de la leche materna a corto plazo para esta población incluyen reducción en morbilidades tales como: enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro, se asocia con una mejor tolerancia a la alimentación, menores tasas de sepsis, y reducción de la estancia hospitalaria (Pillai et al., 2020; Radmacher & Adamkin, 2017a; Seliga-Siwecka, Chmielewska, & Jasińska, 2020), en consecuencia, la leche materna es el modo de alimentación que está recomendado como la primera opción para los recién nacidos con peso al nacer menor a 1500 g. Sin embargo, considerando los altos requerimientos nutricionales en esta condición y teniendo en cuenta el contenido de nutrientes de la leche materna, el consenso de la reunión entre la Asociación Europea de Bancos de Leche (EMBA), la Sociedad Europea de Gastroenterología Pediátrica, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN) y la Academia Americana de Pediatría (AAP) recomienda fortificar la leche materna para los recién nacidos prematuros con un peso al nacer $< 1.800\text{ g}$ (Picaud et al., 2015).

2.2.1 Contenido de nutrientes de leche materna

La leche humana es un fluido biológico y altamente dinámico que se adapta a las necesidades del recién nacido en crecimiento (Mimouni & Lubetzky, 2017), el contenido de nutrientes varía con la edad posnatal, la etapa gestacional (prematuro *versus* a término), también influyen también variables genéticas y ambientales, siendo todos predictores importantes del contenido de nutrientes de la leche materna (Gidrewicz & Fenton, 2014; Mimouni & Lubetzky, 2017).

La leche producida por madres con parto prematuro y extremadamente prematuro es más rica en proteínas, lo que sugiere una adaptación a los requerimientos proteicos aumentados en el recién nacido (**Tabla 1**), aunque el contenido de proteína disminuye durante la lactancia. De otra parte, el contenido de grasa varía según el momento de la lactancia, en el transcurso del día, entre madres y de acuerdo con el método de extracción (Tudehope, 2013).

Tabla 1. Aporte de macronutrientes de la leche materna (por 100 ml) de madre con parto prematuro y madres con parto a término.

Nutriente.	Prematuro^a	A término^b
Proteína (g).	1.5	1.1
Carbohidratos (g).	6	7
Grasa (g).	3.6	4.5

^a Composición nutricional de la leche humana para prematuros (Gupta et al., 2020).

^b Composición estándar de la leche materna de recién nacido a término (Morlacchi et al., 2016).

2.3 Fortificación de la leche materna

La leche materna es la mejor fuente de nutrición infantil, sin embargo, considerando la variabilidad en su composición nutricional y teniendo en cuenta algunas condiciones en las que los requerimientos nutricionales de los bebés son elevados, podría requerirse la aplicación de estrategias específicas para optimizar la entrega de nutrientes al recién nacido, como es el uso de la fortificación (Pizarro, Mena, & Bodini, 2015).

Por lo tanto, la fortificación de la leche materna busca aportar los nutrientes requeridos para que se favorezca el crecimiento y desarrollo óptimos, logrando el aumento en la tasa de ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico de los recién nacidos (Sertac Arslanoglu et al., 2019; Sertac Arslanoglu, Moro, & Ziegler, 2010; Brown, Embleton, Harding, & Mcguire, 2016; Kumar, Upadhyay, & Basu, 2021).

2.3.1 Fortificadores de leche materna

Un fortificador de leche materna es un producto, líquido o en polvo, diseñado con el objetivo de aumentar la concentración de nutrientes de tal manera que, al ser agregado, satisfaga los requerimientos nutricionales de los lactantes. Los productos para realizar la fortificación se clasifican de acuerdo con i) el tipo de leche de la que se obtienen, por ejemplo: leche de origen bovino, de burra o leche humana y ii) de acuerdo con la composición de nutrientes; de esta manera pueden aportar varios nutrientes o aportar proteína, lípidos y carbohidratos, indicados para individualizar la fortificación (Sertac Arslanoglu et al., 2019).

2.4 Métodos de fortificación en la práctica actual

2.4.1 Fortificación estándar

Es el método que se utiliza comúnmente en la mayoría de las unidades de cuidado intensivo neonatal. Se define como la adición de concentraciones fijas de fortificador a la leche materna (Radmacher & Adamkin, 2017b; Reali et al., 2010; Seliga-Siwecka et al., 2020), y consiste en añadir una dosis fija de fortificador a la leche durante todo el periodo de fortificación; esta práctica asume un contenido de proteína igual para toda la leche materna, con base en el supuesto de que la leche de madres que dieron a luz a un prematuro la cual se fortifica, tiene un contenido de proteína aproximado de 1,5 g/dL (Radmacher & Adamkin, 2017a; Rochow et al., 2021a).

2.4.2 Fortificación individualizada

2.4.2.1 Fortificación individualizada ajustable

Este método de fortificación se basa en complementar la leche humana con proteínas, utilizando los niveles de nitrógeno ureico en sangre (BUN) como un parámetro para evaluar la nutrición proteica adecuada del bebé (Seliga-Siwecka et al., 2020). Este se inicia con una fortificación estándar y posteriormente se guía con base en el BUN para evaluar la adecuación a la fortificación, cuando el resultado está <9 mg/dl, se agrega proteína adicional en forma de suplemento proteico, y si el nivel de BUN es >14 mg/dl, sugiere un exceso de proteína y el nivel de fortificación se reduce (Sertac Arslanoglu et al., 2019).

El primer estudio que reportó el método de fortificación ajustable en prematuros con peso al nacer menor a 1700 g, fue un ensayo prospectivo, aleatorizado y controlado, el cual mostró la viabilidad general, seguridad y eficacia de esta práctica, además, mostró que la suplementación con proteínas se puede aumentar de forma segura más allá de la cantidad proporcionada por los fortificadores estándar, y que el aumento de la ingesta de proteínas conduce a un mejor crecimiento, tanto en el aumento de peso como en el perímetro cefálico, de los bebés con muy bajo peso al nacer (S. Arslanoglu, Moro, & Ziegler, 2006).

2.4.2.2 Fortificación individualizada selectiva o dirigida a macronutrientes

Este método sugiere que la leche materna debe fortificarse en función de la composición de nutrientes, por lo cual requiere el análisis del fluido y utiliza los resultados de este para añadir proteínas, grasas o carbohidratos adicionales en función de la concentración de

macronutrientes de cada muestra de leche materna (Sertac Arslanoglu et al., 2019; Fabrizio et al., 2020).

El procedimiento consiste en: I) medición del contenido de macronutrientes de la leche materna, II) agregar un fortificante estándar y III) ajustar individualmente las proteínas, grasas y carbohidratos contenidos con fortificantes modulares para alcanzar las ingestas recomendadas (Rochow et al., 2021b). Entre los enfoques individualizados, se ha demostrado que un método basado en el análisis periódico de la leche materna conduce a una mejor ingesta de proteínas y aunque este método es prometedor, depende de la disponibilidad de análisis de la leche materna (S. Arslanoglu et al., 2006).

2.4.3 Fortificación de la leche materna con fórmula infantil

Una estrategia alternativa y más económica, empleada habitualmente en varias unidades neonatales, consiste en fortificar la leche materna extraída añadiendo fórmula infantil, para prematuros generalmente, con el fin de conseguir un mejor nivel de proteínas y así mejorar los resultados del crecimiento. Se sugiere que el enriquecimiento con fórmula infantil puede ser una alternativa segura para el crecimiento a corto plazo de los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, especialmente en entornos con recursos limitados (Kumar et al., 2021).

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN

3.1 Formulación del problema

Se estima que entre un 15 y un 20% de los niños nacidos en todo el mundo presentan bajo peso al nacer (menos de 2500 g), lo que supone más de 20 millones de neonatos nacidos con esta característica cada año (OMS, 2017). En tanto que, el muy bajo peso al nacer representa entre 1 y 1,5% del total de los nacimientos y contribuye significativamente a la mortalidad neonatal (50 a 70%) e infantil (25 a 40%) en la región del Cono Sur de Sudamérica; y particularmente en los países en vía de desarrollo, estos niños tienen 200 veces más riesgo de morir, en comparación con los recién nacidos de peso adecuado al nacer (Castro-Delgado et al., 2016).

Según datos del Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) en Colombia para el año 2018, la cifra de nacimientos con pesos por debajo de los 1.500 gramos fue de 7.599 casos, lo cual representa el 1,2% del total nacional (DANE, 2019) y según cifras preliminares de estadísticas vitales del tercer trimestre del año 2020, los nacimientos con

pesos inferiores a los 1500 g sumaron 5892 casos, que corresponden al 1.1% del total nacional (DANE, 2020).

En Colombia, entre los años 2007-2016 según el Instituto Nacional de Salud, por cada 100 niños nacidos vivos a término hay 10 nacidos vivos prematuros, con un incremento sostenido en los últimos cinco años de los nacimientos de prematuros extremos y muy prematuros, situación que es particularmente importante debido a que los prematuros extremos y muy prematuros suelen presentar peso al nacer menor a 1500 g (Ospino & Mercado, 2016). Esto supone altos costos clínicos que se ven representados en el mayor cuidado que estos pacientes merecen, y costos sociales que han llevado a que esta problemática sea muy relevante para la salud pública.

Cabe resaltar que los primeros mil días de vida del recién nacido constituyen un periodo de alta vulnerabilidad nutricional que puede tener efectos a corto y largo plazo, por lo cual se considera una ventana de oportunidad para las intervenciones en salud y nutrición (Ministerio de Salud y Protección Social - MSPS, 2013). La Academia Americana de Pediatría (AAP) apoya la alimentación con leche humana para todos los lactantes, tanto a término como prematuros (Embleton, Fusch, Genzel-boroviczeny, Goulet, & Kalhan, 2010; Radmacher & Adamkin, 2017a), reconociendo la leche materna en este periodo como favorecedora del óptimo crecimiento y desarrollo

Por consiguiente, la leche materna se recomienda como primera opción para alimentar a los recién nacidos con peso menor a 1500 g, ya que ofrece los beneficios ya mencionados, sin embargo, debido a la alta demanda de proteínas y energía que estos niños requieren, la leche materna no alcanza a cubrir sus requerimientos, razón por la cual se ha considerado como alternativa la fortificación con nutrientes que permita satisfacer las necesidades nutricionales (Moro & Arslanoglu, 2020; Seliga-Siwecka et al., 2020), pues en neonatos con peso al nacer menor a 1500 g los cuales reciben leche materna no fortificada, se ha relacionado con déficit en el crecimiento (Radmacher & Adamkin, 2017a) y deficiencias nutricionales (Bhatia, 2013) durante la hospitalización e incluso después del egreso.

3.2 Justificación

Teniendo en cuenta el aumento en recién nacidos con muy bajo peso en el país (1,2% del total nacional para el año 2018 (DANE, 2019)), se ha postulado el inicio de la fortificación de la leche materna como alternativa para entregar los nutrientes necesarios y así cubrir los requerimientos nutricionales aumentados que estos pacientes presentan, debido a que la

alimentación exclusiva con leche humana no fortificada ha sido asociada con menores tasas de crecimiento y déficits nutricionales a corto y largo plazo (Alonso-Díaz et al., 2016b; Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, 2013).

Para Colombia, en la Guía de Práctica Clínica del recién nacido prematuro 2013 (Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias, 2013) las recomendaciones de fortificación se establecen en prematuros con peso mayor a 1500 g, en donde se sugiere fortificar la leche materna o suplementar con fórmula para prematuros hasta lograr edad corregida de 40 semanas, siendo esta última una de las prácticas de fortificación más usada en el país. A su vez, para el recién nacido con peso menor a 1500 g se reconoce que la leche materna debe ser extraída y fortificada antes de su administración, para alcanzar una densidad calórica de acuerdo a sus necesidades, considerándose entonces la necesidad de establecer dicha práctica, pero sin indicar aun una metodología exacta.

Las estrategias de fortificación, así como la composición "óptima" de los fortificadores a nivel mundial, siguen siendo hoy objeto de investigación, razón por la cual es pertinente hacer un análisis sobre el efecto de la fortificación de la leche materna en términos de velocidad de crecimiento de los recién nacidos, y a su vez de los efectos a corto y mediano plazo; pues se sugiere, en los limitados estudios que existen, que la población que recibe leche materna fortificada presenta mayor crecimiento ponderal, de longitud y del perímetro cefálico, que los que reciben leche materna no fortificada (Alonso-Díaz et al., 2016a).

De igual modo, contribuye con el aporte de información que permite fortalecer el conocimiento para la toma de decisiones en cuanto al manejo nutricional del recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g, para uso de los profesionales de salud (nutricionistas, neonatólogos y pediatras).

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Identificar el efecto de la fortificación de la leche materna en la velocidad de crecimiento de los recién nacidos con peso al nacer menor a 1500 g mediante una revisión de literatura.

4.2 Objetivos específicos

- Analizar los fortificadores y métodos de fortificación de la leche materna.

- Identificar los efectos de la fortificación de la leche materna en la ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico del recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño de la investigación

5.1.1 Tipo de estudio

Revisión de literatura, que consistió en hacer uso de estudios anteriores de una manera ordenada, precisa y analítica, con el fin de realizar la recolección y síntesis de la información disponible (Guirao Goris, 2015), para dar respuesta a los objetivos de investigación planteados, mediante la búsqueda de información en bases de datos de artículos científicos, teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad definidos.

5.1.2 Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión:

- Artículos científicos en idioma inglés y español, publicados en el periodo comprendido entre enero de 2010 a enero de 2021.
- Estudios de intervención u observacionales con población de recién nacidos de muy bajo peso al nacer o peso extremadamente bajo al nacer que evalúen el efecto de las prácticas de fortificación de la leche materna en términos de velocidad de ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico.
- Estudios de intervención u observacionales con población de recién nacidos prematuros extremos o muy prematuros que evalúen el efecto de las prácticas de fortificación de la leche materna en términos de velocidad de ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico.

Criterios de exclusión:

- Estudios de experimentación en animales.
- Estudios que tomaron como muestra recién nacidos con peso > 1500 g al nacer.
- Revisiones de literatura (para evitar duplicación).
- Artículos sin texto completo disponible.

5.2 Proceso de búsqueda de los artículos científicos:

La búsqueda y revisión de la evidencia científica se realizó mediante el uso de las bases de datos Scopus, EBSCO, Science Direct y Pubmed. Teniendo en cuenta los objetivos de la investigación, se emplearon las palabras claves: "Breast milk", "Breastmilk", "Mother's milk",

“Breastfeeding”, “Breast feeding”, “Human milk”, “Milk human”; “Fortification”, “Fortified”, “Fortifiers”; “Very Low Birth Weight”, “Very low birthweight infants”, “1500 grams”; “Child growth”, “Growth rate”, “Postnatal growth”, “Growth velocity”, “Growth speed”. Posteriormente, se construyó la cadena de búsqueda con los términos claves y se hizo uso de los operadores booleanos AND y OR, para así enfocar las búsquedas de acuerdo con la información que se deseaba obtener. Los operadores utilizados y las cadenas de búsqueda construidas se encuentran descritas en el **Anexo 1**.

5.3 Selección, recolección y análisis de la información:

Para la selección y revisión de la literatura se realizaron los siguientes pasos:

1. Se procedió a la descarga completa de los resultados de cada una de las búsquedas en las bases de datos, consolidando la información (base de datos, título del artículo, autor/es, revista, fecha de publicación, Abstract) en una matriz de Excel.
2. Luego, se dio lectura a los Abstract y una vez revisados, se seleccionaron aquellos artículos que cumplieron con los criterios de inclusión y los criterios PICO (Patient, Intervention, Comparison, Outcome), lo que consistió en la formulación de una pregunta de investigación estructurada, dividida en cuatro componentes (paciente, intervención, comparación, resultados) para su posterior identificación en los artículos (Scells et al., 2017).
3. Los artículos seleccionados, posterior a la lectura del Abstract, fueron descargados para ser leídos de forma completa y realizar nuevamente la selección.
4. Finalmente, se elaboró una matriz de Excel en la cual se realizó el análisis y la caracterización de cada uno de los artículos incluidos en esta revisión, teniendo en cuenta el cumplimiento de los criterios PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses (Moher, Liberati, Tetzlaff, Altman, & Group, 2009)) los cuales se utilizaron para evaluar las intervenciones, adaptando y considerando 13 de los 27 lineamientos, con la siguiente información: título del artículo, autor/es, año, revista y país, tipo de estudio, objetivo, métodos (aspectos éticos, protocolo y registro; criterios de elegibilidad; proceso de recopilación de datos; lugar en donde se llevó a cabo el estudio; tipo de fortificación; grupos que se compararon e intervención realizada; fortificador utilizado; variables; riesgo de sesgos; población; tamaño de la muestra; pruebas estadísticas), resultados, conclusiones, limitaciones, fortalezas, conflictos de interés, financiación y observaciones (**Anexo 3**).

5.4 Variables del estudio

De acuerdo con los estudios seleccionados, las variables dependientes fueron: velocidad de crecimiento definida como ganancia de peso, ganancia en longitud y ganancia de perímetro

cefálico, según los términos definidos en los diferentes estudios; en cuanto a las variables independientes contempladas en los diferentes estudios se incluyeron: método de fortificación de la leche materna, fortificador de leche materna, duración de la intervención, volumen de nutrición enteral administrado, efectos adversos, edad gestacional, peso, longitud y perímetro cefálico antes de iniciar la intervención.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1 Caracterización de los estudios incluidos

En la búsqueda, se obtuvo un total de 564 artículos entre las bases de datos EBSCO, PubMed, ScienceDirect y Scopus. Posterior a la eliminación de duplicados, lectura de abstract y lectura completa, se excluyeron 551 artículos y se incluyeron en este estudio 13 artículos que cumplieron con los criterios de inclusión planteados (**Figura 1**).

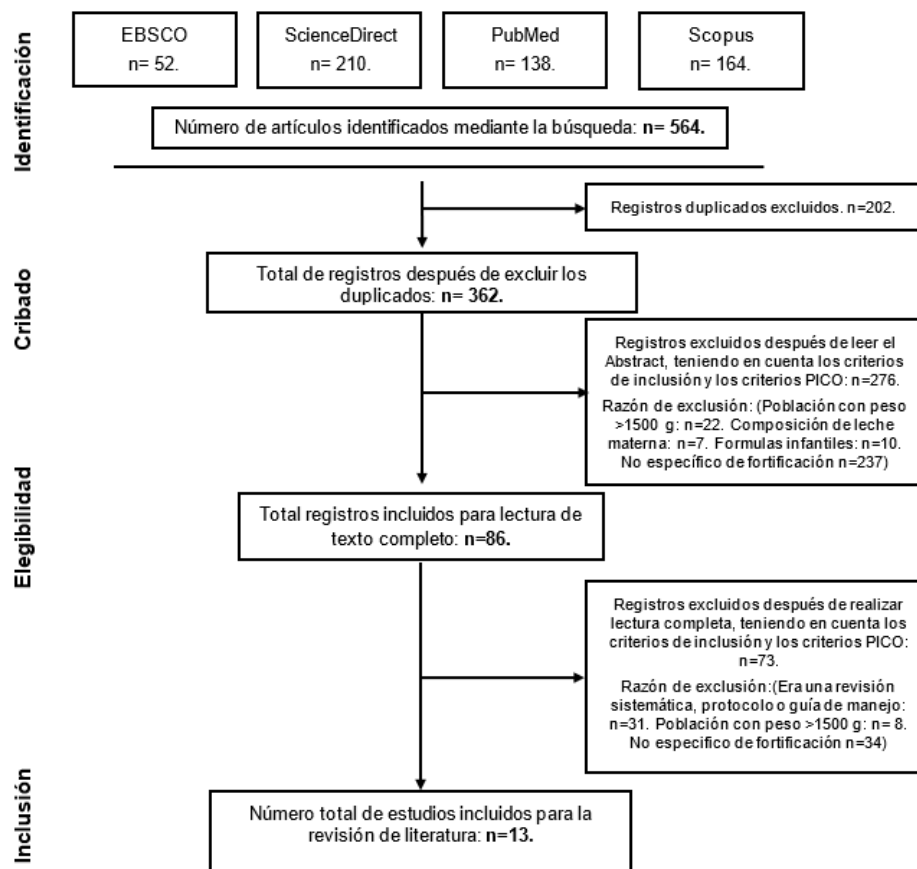


Figura 1. Flujograma de selección de estudios con base en la metodología PRISMA.

Flujograma realizado con el criterio PRISMA. fuente: Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

De los trece artículos incluidos, cuatro estudios fueron realizados en Turquía, tres en India, tres en Estados Unidos, dos en Italia y uno en Canadá; en cuanto a los tipos de estudio, se identificaron seis estudios prospectivos (Alan et al., 2013a; Gupta et al., 2020; Hair, Hawthorne, Chetta, & Abrams, 2013; Kanmaz et al., 2013; Morlacchi et al., 2016; Sximssek et al., 2019), tres estudios clínicos (Bulut, Coban, Uzunhan, & Ince, 2020; Rochow et al., 2021a; Willeitner, Anderson, & Lewis, 2017), un estudio retrospectivo de cohorte pre-post (Agrawal, Wazir, Kumar, Yadav, & Balde, 2019), un estudio piloto (Halkar, Pejaver, Shivalli, & Reddy, 2020), un estudio multicéntrico (Kim et al., 2015) y un estudio observacional retrospectivo (Reali et al., 2015b), en el cual se realizó fortificación individualizada selectiva o dirigida a macronutrientes, con datos suficientes en cuanto al manejo nutricional y análisis en el contenido de nutrientes, además de cumplir con los criterios de inclusión; a su vez, todos los estudios se llevaron a cabo con población hospitalizada y fueron realizados en una Unidad de Cuidado Intensivo Neonatal, el tamaño de muestra estuvo entre cinco neonatos como muestra más pequeña y 148 neonatos como tamaño de muestra más grande (**Tabla 2**).

Tabla 2. Características de los estudios incluidos.

Título del artículo	Autores / año	Tipo de estudio	País	Total muestra	Objetivo.
1. A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants.	(Gupta et al., 2020)	Ensayo prospectivo aleatorizado controlado.	India	n= 148	Estudiar los efectos de la fortificación la leche materna con una fórmula infantil en comparación con la leche materna no fortificada, sobre el crecimiento y los parámetros bioquímicos de los lactantes de muy bajo peso al nacer
2. An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: Adjustable protein fortification of human milk.	(Alan et al., 2013a)	Estudio prospectivo de intervención observacional	Turquía	n= 58	Evaluar el efecto de la fortificación de la leche humana con un suplemento proteico extra mediante el método de fortificación proteica ajustable según los niveles semanales de nitrógeno ureico en sangre (BUN) sobre el crecimiento en lactantes prematuros hospitalizados.
3. Highly Concentrated Preterm Formula as an Alternative to Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Controlled Trial.	(Willeitner et al., 2017)	Estudio clínico controlado aleatorizado doble ciego	Estados Unidos.	n= 70	Evaluar la viabilidad clínica y la tolerancia de la fórmula concentrada para prematuros a 30 kcal/oz (CPF30) para fortificar la leche humana hasta una densidad calórica de 24 kcal/oz, en comparación con el fortificante de leche humana en polvo convencional (PHMF).
4. Human milk fortification with differing amounts of fortifier and its association with growth and metabolic responses in preterm infants.	(Kanmaz et al., 2013)	Estudio prospectivo aleatorizado y controlado	Turquía	n= 84	Investigar los efectos de distintas dosis de fortificación estándar en el crecimiento a corto plazo y las respuestas metabólicas de los recién nacidos prematuros.
5. Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study	(Morlacchi et al., 2016)	Prospectivo de intervención	Italia	n= 10	Evaluar los beneficios para el crecimiento de la fortificación selectiva de la leche materna durante la estancia hospitalaria en comparación con la fortificación estándar en prematuros de muy bajo peso al nacer.
6. Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial.	(Bulut et al., 2020)	Ensayo clínico aleatorizado prospectivo	Turquía	n= 32	Comparar los efectos de dos métodos diferentes de fortificación proteica individualizada de la leche materna en el crecimiento temprano de los lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer
7. Human milk feeding supports adequate growth in infants \leq 1250 grams birth weight.	(Hair et al., 2013)	Estudio de cohorte observacional prospectivo.	Estados Unidos.	n= 104	Evaluar las velocidades de crecimiento y la incidencia de la restricción del crecimiento extrauterino en lactantes de \leq 1250 g de peso al nacer que recibieron una dieta exclusiva a base de leche humana con un avance temprano y rápido de la fortificación utilizando un fortificante derivado de la leche humana de un donante

Continuación **Tabla 2.**

Tabla 2. Características de los estudios incluidos.

Título del artículo	Autores / año	Tipo de estudio	País	Total muestra	Objetivo.
8. Routine versus Selective Fortification of Human Milk with Powdered Human Milk Fortifiers in Very Low Birth Weight (VLBW) Preterm Infants: A Retrospective Pre-Post Cohort Study.	(Agrawal et al., 2019)	Estudio retrospectivo de cohorte pre-post en un solo centro	India	n= 51	Mostrar los efectos de la fortificación rutinaria frente a la fortificación selectiva de la leche humana sobre el crecimiento a corto plazo y los parámetros metabólicos
9. Comparison of the Effect of Three Different Fortification Methods on Growth of Very Low Birth Weight Infants.	(Sximssek et al., 2019)	Estudio prospectivo, aleatorizado y controlado	Turquía	n= 60	Comparar los efectos de los métodos de fortificación ajustable (AF), fortificación dirigida (TF) y fortificación estándar (SF) en el crecimiento temprano de los lactantes de muy bajo peso al nacer
10. Effect of early fortification with 100% human milk-derived fortifier on growth of preterm neonates: A pilot study.	(Halkar et al., 2020)	Estudio Piloto de un solo Centro	India	n= 5	Estudiar el efecto de la fortificación temprana con un fortificador 100% derivado de la leche materna sobre la tolerancia a la alimentación y los resultados de crecimiento de los neonatos muy prematuros
11. Growth and Tolerance of Preterm Infants Fed a New Extensively Hydrolyzed Liquid Human Milk Fortifier.	(Kim et al., 2015)	Estudio multicéntrico controlado aleatorizado no ciego	Estados Unidos.	n= 97	Comparar el crecimiento y la tolerancia en recién nacidos prematuros alimentados con un fortificador de leche materna en polvo estándar o con un fortificador líquido concentrado recién formulado que contenía proteína ampliamente hidrolizada
12. Individualized fortification of breast milk in 41 Extremely Low Birth Weight (ELBW) preterm infants.	(Reali et al., 2015a)	Estudio observación al retrospectivo de un solo centro.	Italia	n= 41	Evaluar el efecto de la fortificación individualizada de la leche materna sobre el crecimiento de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer hospitalizados en unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).
13. Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial.	(Rochow et al., 2021b)	ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, de un solo centro	Canadá	n= 103	Investigar los impactos de la fortificación selectiva sobre el crecimiento y el metabolismo en prematuros, mediante el ajuste de los macronutrientes de la leche materna

6.2 Identificación de los métodos de fortificación y fortificadores utilizados en los estudios incluidos.

Se identificaron tres principales métodos de fortificación: estándar, individualizada ajustable e individualizada selectiva o dirigida a macronutrientes, y una alternativa de fortificación utilizando fórmula infantil. Los artículos que reportaron fortificación estándar fueron el cuatro (Kanmaz et al., 2013), el siete (Hair et al., 2013), el ocho (Agrawal et al., 2019), el diez (Halkar et al., 2020) y el once (Kim et al., 2015); mientras que la fortificación individualizada ajustable fue descrita en el artículo el artículo doce (Reali et al., 2015a), y la fortificación con fórmula infantil en el uno (Gupta et al., 2020); los restantes seis artículos compararon dos o más métodos de fortificación (**Tabla 3**).

A su vez, cada estudio utilizó los fortificadores necesarios según la práctica de fortificación y el objetivo de la intervención, entre los cuales estuvieron como fortificadores multinutriente: Eoprotin (Milupa, Alemania), PreNAN HMF (Nestle Nunspreet, Países Bajos), Similac Human Milk Fortifier (Abbott Nutrition), Aptamil BMF (Milupa, Friedrichsdorf, Alemania), FM85 (Nestlé, Vevey, Suiza), Vita BMF (Dietetic Metabolic Food SRL, Limbiate, Milán, Italia), Enfamil HMF Mead Johnson, Ohio), Prolact+H2MF (Prolacta Bioscience, Industry, CA) y Neolact Mother's Milk Fortifier. En cuanto a la presentación de la composición de nutrientes, en el artículo once (Kim et al., 2015) se evaluó un fortificante líquido concentrado recién formulado con proteína ampliamente hidrolizada de Abbott Nutrition, Columbus, del cual se quería evaluar si promovía el aumento de peso, con buena tolerancia y sin asociación a comorbilidades específicas.

Con el fin de individualizar la fortificación, se identificaron como módulos de proteína Protifar (Nutricia, Fulda, Alemania), Aptamil PS (Milupa, Friedrichsdorf, Alemania) y Beneproteína (Nestle HealthCare Nutrition, Minnesota); como módulo de grasas Microlipid (Nestle HealthCare Nutrition, Minnesota) y de carbohidratos Nidex (Nestlé, Vevey, Suiza) y un polímero de glucosa en polvo, Polycal (Nutricia, Reino Unido). Simyl LBW y Similac Special Care 30 con hierro fueron las fórmulas infantiles que se emplearon como alternativa al uso de un fortificador en los estudios uno y ocho.

Las características de cada fortificador se reportaron en términos de presentación (líquido o en polvo), composición de nutrientes (multinutrientes o módulos) y tipo de leche de la cual se obtuvieron (leche de vaca o humana), estas se describen a continuación (**Tabla 3**).

Tabla 3. Clasificación de los artículos según sus métodos de fortificación y fortificadores utilizados.

Método de fortificación	Artículo	Definición del método de fortificación según el artículo	Grupos que se compararon y fortificador utilizado	Características del fortificador utilizado
Fortificación estándar	4.(Kanz et al., 2013).	Adición de concentraciones fijas de fortificante a la leche materna dependiendo del grupo de intervención.	1. Fortificación estándar: Eoprotin (Milupa, Alemania), 2. Fortificación estándar moderada: Eoprotin (Milupa, Alemania). 3. Fortificación estándar agresiva: Eoprotin (Milupa, Alemania),	Es un producto derivado de la leche de vaca. El contenido de 3 g de Eoprotin incluye 11 kcal de energía, 0,6 g de proteínas, 0,02 g de grasa, 2,1 g de hidratos de carbono, 38 mg de calcio, 2,1 g de magnesio, 20 mg de sodio, 2,4 mg de potasio, 15 mg de cloruro, 0,03 mg de vitamina A, 0,3 UI de vitamina E, 0,2 µg de vitamina K y 15 mg de vitamina C, con una osmolalidad de 50 mosm/L.
	7.(Hair et al., 2013)	Adición del fortificante multicomponente derivado de la leche humana de donante pasteurizada.	1. Grupo alimentado con un fortificante derivado de la leche de donante: Prolact+H2MF® (Prolacta Bioscience, Industry, CA).	Fortificante derivado de la leche humana de donante pasteurizada.
	8.(Agrawal et al., 2019)	Adición de un fortificante de leche humana en polvo a la leche humana según la recomendación del fabricante.	1. Grupo con fortificación rutinaria estándar: PreNAN HMF Nestle Nunspreet, Países Bajos 2. Grupo con fortificación selectiva (se seleccionaba según la ganancia de peso quien recibía fortificación): Pre NAN HMF Nestle Nunspreet, Países Bajos	Sus componentes importantes por sobre de 1 g son: calorías-3 kcal, proteínas-0,18 g, calcio-12mg, fósforo-7,2 mg, hierro-0,36 mg, vitamina D-22,8 IU)
	10.(Halakar et al., 2020)	Adicionar a la leche materna el fortificante de leche humana según la recomendación del fabricante	1. Grupo que recibió fortificante 100% derivado de la leche materna: Neolact Mother's Milk Fortifier®	No reporta ninguna característica adicional a ser un fortificante derivado de la leche humana.
	11.(Kim et al., 2015)	Fortificación de la leche materna añadiendo fortificante en polvo estándar o fortificante líquido concentrado recién formulado.	1. Fortificante de leche materna en polvo estándar (control): Similac Human Milk Fortifier, Abbott Nutrition) 2. Fortificante de leche materna líquido concentrado recién formulado con proteína ampliamente hidrolizada: (Abbott Nutrition, Columbus, OH)	Fortificante en polvo convencional: Energía (cal) 100, Grasa (g) 5.2, CHO (g) 10.4, Proteína (g) 3 no hidrolizada, DHA (mg) 12, Vitamina D (UI) 150, Calcio (mg)175, Fósforo(mg) 98, Osmolalidad (mOsm/kg de agua) 385. Fortificante líquido concentrado esterilidad, mayor concentración de proteína, incluye una fuente de proteína ampliamente hidrolizada para promover la tolerancia a la alimentación en bebés prematuros. Energía (cal) 100, Grasa (g) 5.1, CHO (g) 10.1, Proteína (g) 3,6 extensamente hidrolizada, DHA (mg) 24.

Continuación **Tabla 3.**

Tabla 3. Clasificación de los artículos según sus métodos de fortificación y fortificadores utilizados.

Método de fortificación	Artículo	Definición del método de fortificación según el artículo	Grupos que se compararon y fortificador utilizado	Características del fortificador utilizado
Fortificación individualizada ajustable con suplemento estándar	12. (Reali et al., 2015b),	Realizando análisis de muestras individuales de leche materna con métodos infrarrojos y añadiendo el fortificador con la intención de alcanzar un cociente proteico de 3,5–4,0 g / kg / día	1. Grupo con fortificación ajustable: Nestlé FM85® y aptamil Milupa BMF compuestos de hidrolizado de proteínas de origen bovino,	Nestlé FM85® y Milupa BMF® compuestos de hidrolizado de proteínas de origen bovino
Fortificación con fórmula infantil	1. (Gupta et al., 2020)	La fórmula infantil en polvo disponible en el mercado se añadió a la leche materna extraída.	1. Leche humana fortificada con fórmula infantil: Simyl LBW	Fórmula infantil indicada para recién nacidos con bajo peso al nacer: por cada gramo contiene Calorías (kcal) 4.9, Proteína (g) 0.125, grasas (g) 0.26 Calcio (mg) 8.2, fósforo (mg) 4.1, hierro (mg) 0.06, Vitamina A (IU) 28 Vitamina D (IU) 36.
			2. Leche humana no fortificada.	No aplica.
Fortificación individualizada ajustable Vs estándar	2. (Alan et al., 2013a)	Se fortifica la leche materna con un fortificante comercial multinutriente.	1. Grupo de control histórico con fortificación estándar: Aptamil Eoprotin, Milupa®, Germany.	Es un producto derivado de la leche de vaca. El contenido de 3 g de Eoprotin incluye 11 kcal de energía, 0,6 g de proteínas, 0,02 g de grasa, 2,1 g de hidratos de carbono, 38 mg de calcio, 2,1 g de magnesio, 20 mg de sodio, 2,4 mg de potasio, 15 mg de cloruro, 0,03 mg de vitamina A, 0,3 UI de vitamina E, 0,2 µg de vitamina K y 15 mg de vitamina C, con una osmolalidad de 50 mosm/L.
		Régimen de fortificación proteica ajustable que se realiza añadiendo proteína extra, ajustando en función de los niveles de BUN.	2. Grupo de intervención (recibió proteínas adicionales al fortificante de leche humana estándar): Aptamil Eoprotin, Milupa®, alemania. y Protifar, Nutricia	Protifar: Módulo de proteínas en polvo a base de proteína láctea de vaca y lípidos, contiene (1 escala/día): Energía (kcal) 9.3, Proteínas (g) 2.2, Hidratos de carbono (g) <1.5, Grasa (g) 0.4, Sodio (mg) 7.5, Potasio (mg) 12.5, Calcio (mg) 34, Fósforo (mg) 17.5, Magnesio (mg) 5

Continuación **Tabla 3.**

Tabla 3. Clasificación de los artículos según sus métodos de fortificación y fortificadores utilizados.

Método de fortificación	Artículo	Definición del método de fortificación según el artículo	Grupos que se compararon y fortificador utilizado	Características del fortificador utilizado
Fortificación con Fórmula Infantil Vs. fortificación estándar	3. (Willeitner et al., 2017)	Fortificar la leche humana con un fortificante de leche humana en polvo convencional o con el fortificante líquido.	1. Grupo de intervención recibió fórmula infantil concentrada para prematuros: CPF30 (Similac Special Care 30 con hierro):	Fórmula líquida para prematuros, concentrada a 30 kcal/oz con múltiples usos, añadido a la leche humana extraída, sirve como fortificador líquido. En el presente estudio se utilizó para enriquecer la leche humana hasta una densidad calórica de 24 kcal/oz. Para los lactantes prematuros alimentados con leche materna, añadido a la leche humana extraída, sirve como fortificador líquido.
			2. Grupo de control que recibió fortificante de leche humana en polvo convencional: (Similac HMF, Ross Nutrition, Abbott Park, IL).	No reporta.
Fortificación estándar Vs. Fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes	5. (Morlacchi et al., 2016)	Añadir macronutrientes a la leche humana para obtener proporciones óptimas de macronutrientes, realizando el análisis a la leche materna mediante espectroscopia de transmisión en infrarrojo medio.	1. Grupo de intervención: recibió fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes: Vita BMF, Aptamil BMF, Nidex, Aptamil PS.	Vita BMF: (Dietetic Metabolic Food SRL, Limbiate, Milán, Italia: 48 g de proteínas/100 g, 22 g de grasas/100 g, 0,47 carbohidratos/100 g); Aptamil BMF: (Milupa, Friedrichsdorf, Alemania: 25 g de proteínas/100 g, 61 g de carbohidratos/100 g) Nidex: (Nestlé, Vevey, Suiza: maltodextrina, 96 g/100 g) Aptamil PS: (Milupa, Friedrichsdorf, Alemania: 82 g de proteínas/100 g)
		Añadir una dosis fija de fortificante a la leche materna según las instrucciones del fabricante.	2. Grupo de control: fortificación estándar: Aptamil y FM85.	Aptamil BMF (Milupa, Friedrichsdorf, Alemania: 25 g de proteínas/100 g, 61 g de carbohidratos/100 g) FM85 (Nestlé, Vevey, Suiza: 20 g de proteínas/100 g, 66 g de carbohidratos/100 g)
Fortificación selectiva o dirigida Vs fortificación individualizada ajustable.	6. (Bulut et al., 2020)	La "fortificación dirigida", basada en el análisis de las proteínas de la leche materna, y la "fortificación ajustable" basada en la respuesta metabólica de los lactantes reflejada en el nitrógeno ureico en sangre (BUN).	1. Fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes: (Aptamil Eoprotin, Milupa, Fulda, Alemania) (Eoprotin). (Protifar, Nutricia, Fulda, Alemania)	Protifar, Nutricia, Fulda, Alemania: suplemento proteico utilizado adicional a cuando la ingesta de proteínas era <4,5 g/kg/d, (aportaba 2,2 g de proteínas)
			2. Fortificación proteica ajustable: Protifar, Nutricia	

Continuación **Tabla 3.**

Tabla 3. Clasificación de los artículos según sus métodos de fortificación y fortificadores utilizados.

Método de fortificación	Artículo	Definición del método de fortificación según el artículo	Grupos que se compararon y fortificador utilizado	Características del fortificador utilizado
Fortificación estándar, fortificación individualizada ajustable y fortificación selectiva o dirigida.	9. (Sxims xek et al., 2019)	Añadir una dosis fija de fortificante a la leche materna	1. Fortificación estándar: Eoprotin (Milupa)	En el grupo 1, se añadió 1 g de Eoprotin (Milupa) en cada 25 ml de HM. El fortificador aportó 0,8 g de proteínas y 10 calorías por cada 100mL de leche materna. En el Grupo 2 no se reporta las características del fortificador utilizado. En el Grupo 3, Se añadió una cantidad adecuada de suplemento proteico justo antes de consumir la leche para alcanzar los objetivos de ingesta proteica que necesita el lactante. Los niveles de proteínas adicionales fueron calculados por la European Society for Pediatric Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN). El objetivo era alcanzar una ingesta diaria de proteínas de 3,5-4,5 g/kg.
		Se basó en los niveles de BUN analizados dos veces por semana y se añadió un suplemento proteico de acuerdo con los resultados.	2. Fortificación ajustable: Eoprotin (Milupa) + Milupa Aptamil	
		Se añadió suplemento proteico, para alcanzar los objetivos de ingesta proteica después de analizar la leche materna, de acuerdo a las necesidades del lactante	3. Fortificación dirigida: Eoprotin (Milupa) + Milupa Aptamil	
Fortificación selectiva o dirigida Vs estándar	13. (Rocho w et al., 2021b)	Se realiza agregando una cantidad estándar de fortificante disponible comercialmente a BM.	1. El grupo de control recibió fortificación estándar: (Enfamil HMF®, Mead Johnson, Ohio)	fortificante estándar (Enfamil HMF®, Mead Johnson, Ohio) en polvo dosis recomendada de un paquete por 25 ml que proporciona 1 g adicional de grasa, 1,1 g de proteína y 0,4 g de carbohidratos por 100 ml de BM Componentes modulares de emulsión de grasas poliinsaturadas (0,5 g de grasa / ml; microlípid, Nestle HealthCare Nutrition, Minnesota), de proteína de suero en polvo (0,86 g de proteína / g; Beneproteína, Nestle HealthCare Nutrition, Minnesota) y de polímero de glucosa en polvo (0,94 g carbohidratos / g; Polycal, Nutricia, Reino Unido).
		La fortificación objetivo: mediante la introducción de los siguientes pasos para la fortificación estándar: 1) medición del contenido de macronutrientes de la BM nativa, 2) agregando un fortificante estándar y 3) ajustando individualmente proteínas, grasas y carbohidratos contenido con fortificantes modulares para alcanzar las ingestas recomendadas	2. El grupo de intervención recibió fortificación estándar Enfamil HMF® (Mead Johnson, Ohio) más componentes modulares de emulsión de grasas poliinsaturada Microlípid (Nestle HealthCare Nutrition, Minnesota), de proteína de suero en polvo Beneproteína, (Nestle HealthCare Nutrition, Minnesota) y de polímero de glucosa en polvo (Polycal, Nutricia, Reino Unido).	

Con él método de fortificación estándar, se observó en los artículos dos (Alan et al., 2013a), cuatro (Kanmaz et al., 2013) cinco (Morlacchi et al., 2016) y trece (Rochow et al., 2021a) que la ingesta de proteínas fue inadecuada y no cumplía la ingesta recomendada para satisfacer los requerimientos de los lactantes de muy bajo peso al nacer, lo que se relaciona con lo registrado en la literatura, y se debe a que se administra una dosis empírica de los distintos macronutrientes que no siempre corresponden con las necesidades nutricionales de cada recién nacido, (Alan et al., 2013b; S. Arslanoglu, Moro, & Ziegler, 2009; Corvaglia et al., 2010), razón por la cual, los resultados obtenidos en términos de crecimiento no siempre son satisfactorios (Pillai et al., 2020); aunque es un método fácil de utilizar, lo que lo hace menos propenso a errores y no requiere equipos ni personal especializado.

Por su parte, la fortificación individualizada ajustable realiza la adición de proteína utilizando la respuesta metabólica del lactante a la ingesta de proteína enteral, medida por el nitrógeno ureico en sangre (BUN), esta fue realizada en los estudios dos (Alan et al., 2013), seis (Bulut et al., 2020), nueve (Sximssek et al., 2019) y doce (Reali et al., 2015), y demostró que tiene como ventaja, que optimiza la provisión de proteínas y utiliza resultados de laboratorio de rutina, aunque se identifica que este método carece del abordaje de la posible escasez de energía, además, el BUN está limitado por otros factores clínicos, como la función renal y el estado de hidratación, al ser utilizado como indicador del estado de las proteínas (insensible/inespecífico) (Ong & Belfort, 2020).

Se ha propuesto la fortificación individualizada selectiva o dirigida a macronutrientes, con el objetivo de fortificar según el contenido de la leche materna, para esto, se realizan mediciones en tiempo real del fluido y se determina el contenido de macronutrientes, seguido a esto se realiza la adición individualizada de fortificadores modulares; este método ha sido probado clínicamente con resultados alentadores a corto plazo (Morlacchi et al., 2016; Pillai et al., 2020; Rochow et al., 2013) pues asegura la ingesta objetivo de proteínas y energía, y tiene en cuenta la variabilidad de la leche, aunque dentro de sus desventajas está el riesgo de error en el análisis, se requiere compra y mantenimiento de equipos costosos, y personal especializado realizando la labor de análisis y fortificación (Ong & Belfort, 2020).

Como alternativa al uso de fortificadores, teniendo en cuenta los recursos limitados o la disponibilidad de estos dependiendo el país, surge el cuarto método de fortificación que se realiza utilizando una fórmula infantil. En este sentido, esta práctica es particularmente importante debido a la aplicabilidad en Colombia, en donde los resultados indicaron que la fortificación con leche infantil en polvo consigue mejores parámetros de crecimiento que la

leche humana sin fortificar y puede ser una alternativa útil para alimentar a los lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer en entornos de bajos recursos (Gupta et al., 2020; Willeitner et al., 2017).

Por otro lado, los artículos siete (Hair et al., 2013) y ocho (Agrawal et al., 2019) utilizaron un fortificante multinutriente derivado de leche materna, Prolact+H2MF (Prolacta Bioscience, Industry, CA) y Neolact Mother's Milk Fortifier respectivamente, los cuales mostraron seguridad en términos de tolerancia alimentaria; este tipo de fortificadores se asociaron en diferentes estudios con una menor tasa de enterocolitis necrotizante y una menor mortalidad en lactantes extremadamente prematuros, en comparación con los que recibieron fortificadores a base de leche de vaca (Abrams, Schanler, Lee, & Rechtman, 2014; Bertino et al., 2017; Sullivan et al., 2010). Sin embargo, una revisión sistemática realizada en el 2017 sugirió que la evidencia aún es limitada como para indicar que un fortificador derivado de la leche de vaca pone al lactante en un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante que el uso de fortificadores derivados de leche materna exclusivamente (Mimouni, Nathan, Ziegler, Lubetzky, & Mandel, 2017).

6.2.1 Descripción de las intervenciones realizadas

El aporte hídrico de alimentación con leche materna (LM) con el que se dio inicio a la fortificación estuvo entre 55 y 160 ml/kg/d, con una media de 97.6 ml/kg/d y una desviación estándar de 30.5 ml/kg/d; es importante resaltar que normalmente la fortificación se inicia con volúmenes de alimento enteral >100 mL/kg/d, aunque hay guías (National Neonatology Forum's Clinical Practice Guidelines 2020 (Banait et al., 2020)) que recomiendan que la fortificación puede iniciarse a volúmenes de alimentación más bajos, como es el caso del artículo diez (Halkar et al., 2020), en donde la fortificación temprana, es decir, entre los días 5 y 7 de vida, con volúmenes de alimentación <55 mL/kg/d, tuvo un crecimiento más rápido y también minimizó la estancia en la unidad de cuidados intensivos, en comparación con el enriquecimiento volúmenes de alimentación >55mL/kg/d.

La duración de la fortificación se reportó en ocho de los trece estudios, tuvo un rango entre 17 y 40 días, con una media de 29.4 y una desviación estándar de 6 días. Por su parte, en el estudio uno (Gupta et al., 2020) y el estudio ocho (Agrawal et al., 2019) la fortificación se mantuvo hasta que el lactante alcanzó los 1800 g y 2000 g respectivamente, en el estudio número siete (Hair et al., 2013) se mantuvo hasta las 34 semanas de edad postmenstrual y los estudios cuatro (Kanmaz et al., 2013) y doce (Reali et al., 2015b) no reportaron el dato;

siendo este importante teniendo en cuenta que se podría relacionar con los efectos de la fortificación. **(Anexo 2)**.

En cuanto al volumen de leche materna fortificada consumido durante la intervención no fue posible calcular la media ni la desviación estándar por la heterogeneidad de los datos, debido a que fue reportado como media, mediana, volumen objetivo, volumen asumido, volumen similar a, o volumen constante de nutrición enteral dependiendo del artículo y de acuerdo con la ingesta promedio dada en ml/Kg de peso/día **(Anexo 2)**, y aunque se sugiere que la alimentación en grandes volúmenes atenúa la restricción del crecimiento posnatal, una revisión Cochrane de 2017 estudió un volumen de alimentación alto (>200 ml/kg/día) frente a volúmenes de alimentación más bajos e identificó solo un ensayo no ciego que informó un aumento de peso más rápido en el grupo de volumen alto, con la calidad de la evidencia calificada como baja (Abiramalatha, Thomas, & Thanigainathan, 2017); En cuanto a la descripción de cómo fue la fortificación y cuál fue el aporte nutricional en cada uno de los estudios, no fue posible obtener todos los datos y expresar un resultado en concreto, debido a que estos no fueron reportados en su totalidad, en el **Anexo 2** se describe lo reportado.

Entre los efectos adversos reportados y evaluados por cada uno de los estudios, estuvieron la sepsis, la enterocolitis necrotizante y la intolerancia a la alimentación (distensión abdominal, presencia de residuos gástricos, vómito y frecuencia de las deposiciones), para las cuales no se reportó diferencia estadísticamente significativa con relación al método de fortificación, sin embargo, la mayoría de los fortificadores multinutriente y concentrados de proteínas identificados en esta revisión se derivan de la leche de vaca, y aunque la reciente Declaración de Consenso sobre la Leche Humana en la Alimentación de los Lactantes Prematuros llamó la atención sobre estos, indicando que sus proteínas podrían estar asociadas con la inflamación intestinal en los lactantes de muy bajo peso al nacer, en estos resultados no se evidencia una relación (Picaud et al., 2015).

Como prácticas de alimentación o suplementación adicional, se observó que todos los participantes de cada uno de los estudios recibieron nutrición parenteral en sus primeros días de vida según el protocolo de cada unidad de cuidado intensivo, y no se reportó la duración de esta. Se observó que en los estudios uno (Gupta et al., 2020), cuatro (Kanmaz et al., 2013) y siete (Hair et al., 2013), todos los participantes, independientemente del grupo al que pertenecían, recibieron suplementos adicionales (multivitamínicos), además en el estudio tres (Willeitner et al., 2017) se reportó el uso de una pequeña cantidad de nutrición enteral proveniente de fuentes distintas a la leche humana fortificada (fórmula infantil menos del 10% de las calorías totales) al igual que en el estudio doce (Reali et al., 2015a), en donde se sostuvo

una ingesta de leche materna $\geq 75\%$ y el porcentaje restante se completó con fórmula infantil; en los artículos siete (Hair et al., 2013) y ocho (Agrawal et al., 2019) se reporta la administración de leche humana de donante cuando la leche de la propia madre no fue suficiente (**Anexo 2**).

6.3 Efectos de la fortificación en la velocidad del crecimiento

Se tuvieron en cuenta como variables antropométricas de cada uno de los artículos el peso, la longitud y el perímetro cefálico antes de iniciar la fortificación, variables para las cuales no se pudo establecer un resultado en términos de media y desviación estándar debido a que fueron presentados como media, mediana o no reportados según el artículo; la edad gestacional al nacer (semanas) fue otra característica, con una media y desviación estándar (Media (\pm DE)) de 29 (\pm 1.3) semanas (**Tabla 4**).

El hecho de no poder establecer si toda la población presentaba características similares limita el análisis; pues se sabe que la velocidad de crecimiento depende de muchos factores, incluyendo las características propias del momento del nacimiento, como son la edad gestacional, peso y longitud al nacimiento (Zamorano-jiménez, Guzmán-bárceñas, Baptista-gonzález, & li, 2012), y en este caso las variaciones en dichas características de la población se pueden estar pasando por alto.

Para identificar los efectos de la fortificación sobre la velocidad de crecimiento de los recién nacidos con peso menor a 1500 g, se identificaron los métodos de fortificación utilizados en cada uno de los artículos, a su vez, se incluyeron los grupos de cada uno de los artículos indicando mediante una convención de colores, el método de fortificación utilizado en cada grupo; lo que permitió su posterior análisis por grupos. Se escribieron los datos reportados para cada uno como se presenta en la (**Tabla 4**).

Tabla 4. Efectos de la fortificación de la leche materna en la velocidad de crecimiento, consolidado por cada uno de los artículos.

Artículo	método de fortificación	Grupos que se compararon	Edad gestacional (semanas)	Peso antes de iniciar la intervención (g)	Longitud antes de iniciar la intervención (cm)	Perímetro cefálico antes de iniciar la intervención (cm)	Ganancia de peso (g/kg/día)	Longitud (cm/semana)	Crecimiento del perímetro cefálico (cm/semana)
Artículo 1	Con Fórmula Infantil	Leche humana fortificada con Fórmula Infantil	31.2 ± 1.5*	1175.8 ± 166.0*	38.7 ± 1.9*	27.3 ± 1.2*	18.03 ± 2.9*	1.04 ± 0.21	0.97 ± 0.19
		Leche humana no fortificada	31.2 ± 1.6*	1180.8 ± 190.5*	38.8 ± 1.9*	27.3 ± 1.4*	16.1 ± 2.9*	0.96 ± 0.23*	0.9 ± 0.2*
Artículo 2	Fortificación proteica ajustable Vs estándar	Grupo de control con fortificación estándar	28.8 ± 1.6*	1113 ± 231*	37.1 ± 2.8*	26 ± 1.9*	18.9 ± 4.5*	0.81 ± 0.37*	0,63 ± 0.21*
		Grupo de intervención	28.5 ± 1.7*	1050 ± 203*	36.4 ± 2.4*	25.3 ± 1.7*	20.9 ± 4.7*	1.12 ± 0.43*	0,89 ± 0.24*
Artículo 3	Con Fórmula Infantil Vs. estándar	Grupo de intervención recibió fórmula infantil concentrada para prematuros.	29 (24, 32)**	1099 (530, 1470)**	No reportado	No reportado	18.3 (7.8-33.2)**	No reportado	No reportado
		Grupo de control que recibió fortificante de leche humana en polvo estándar	29 (24, 34)**	1100 (570-490)**	No reportado	No reportado	16.9 (9,1-41.1)**	No reportado	No reportado
Artículo 4	Fortificación estándar	Fortificación estándar	28.8 ± 2*	1088 ± 195*	No reportado	26.2 ± 1.66*	16.4 ± 2.2*	No reportado	0.69 ± 0.21*
		Fortificación moderada	28.6 ± 1.8*	1080 ± 223*	No reportado	26.2 ± 1.64*	17.1 ± 3.4*	No reportado	0.92 ± 0.22*
		Fortificación agresiva	28.8 ± 2*	1108 ± 213*	No reportado	26.2 ± 1.57*	17.8 ± 3.2*	No reportado	0.82 ± 0.21*
Artículo 5	Fortificación estándar Vs. Selectiva o dirigida a macronutrientes	Grupo de intervención: recibió fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes	29.1 ± 1.03*	1223 ± 195*	37.2 ± 3.09*	26.7 ± 2.84*	15.7 ^a	1.6 ^a	1.0 ^a
		Grupo de control: fortificación estándar.	29.5 ± 1.18*	1287 ± 190*	38.5 ± 2.26*	27.8 ± 1.83*	12.3 ^a	1.1 ^a	0.9 ^a

Continuación **Tabla 4.****Tabla 4.** Efectos de la fortificación de la leche materna en la velocidad de crecimiento, consolidado por cada uno de los artículos.

Artículo	método de fortificación	Grupos que se compararon	Edad gestacional (semanas)	Peso antes de iniciar la intervención (g)	Longitud antes de iniciar la intervención (cm)	Perímetro cefálico antes de iniciar la intervención (cm)	Ganancia de peso (g/kg/día)	Longitud (cm/semana)	Crecimiento del perímetro cefálico (cm/semana)
Artículo 6	Fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes Vs. Fortificación proteica ajustable	Fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes	29.3 ± 1.9*	1084 ± 219*	37.0 ± 2.3*	26.0 ± 1.4*	23.1 ± 4.3*	1.04 ± 0.17*	0.98 ± 0.15*
		Fortificación proteica ajustable	29.3 ± 1.9*	1143 ± 299*	36.7 ± 3.7*	26.5 ± 2.2*	18.7 ± 4.3*	0.93 ± 0.21*	0.84 ± 0.21*
Artículo 7	Fortificación estándar	Grupo alimentado con un fortificante derivado de la leche de donante	27,6 ± 2,0*	913 ± 182*	34.4 ± 2.6*	24.2 ± 1.8*	24.8 ± 5.4*	0.99 ± 0.23*	0.72 ± 0.14*
Artículo 8	Fortificación estándar	Grupo con fortificación rutinaria estándar.	29.5 ± 2.2*	1230 (1000, 1427)**	No reportado	No reportado	10.8 (3.3, 17.1)**	0.38 (0.2, 0.8)**	0.47 (0, 0.75)**
		Grupo con fortificación selectiva (se seleccionaba según la ganancia de peso quien recibía fortificación)	29.9 ± 2.5*	1202 (920, 1450)**	No reportado	No reportado	8.4 (0, 14.2)**	0.76 (0.3, 0.9)**	0.53 (0.4, 0.8)**
Artículo 9	Fortificación estándar, fortificación ajustable y fortificación selectiva o dirigida.	Fortificación estándar.	29 (28–30)**	1,090 (880–1,215)**	No reportado	26 (25–27)**	12 (9–17)**	0.7 (0.5–0.8)**	0.6 (0.35–0.7)**
		Fortificación ajustable.	29 (28–31)**	1,080 (905–1,250)**	No reportado	26 (25–28)**	24 (22–26)**	1.4 (1.1–1.4)**	0.9 (0.7–1.1)**
		Fortificación dirigida.	30 (27–31)**	980 (855–1,105)**	No reportado	26 (25–28)**	25.5 (21–28)**	1.2 (1.1–1.3)**	0.7 (0.7–0.9)**

Continuación **Tabla 4.**

Tabla 4. Efectos de la fortificación de la leche materna en la velocidad de crecimiento, consolidado por cada uno de los artículos.

Artículo	método de fortificación	Grupos que se compararon	Edad gestacional (semanas)	Peso antes de iniciar la intervención (g)	Longitud antes de iniciar la intervención (cm)	Perímetro cefálico antes de iniciar la intervención (cm)	Ganancia de peso (g/kg/día)	Longitud (cm/semana)	Crecimiento del perímetro cefálico (cm/semana)
Artículo 10	Fortificación estándar.	grupo fortificado con un fortificante 100% derivado de la leche materna	32.4 ± 1.36*	1086 ± 173.8*	No reportado	No reportado	Gramos/día 18.14 ± 2.13*	mm/día 1.65 ± 0.55*	mm/día 1.45 ± 0.20*
Artículo 11	Fortificación estándar	fortificante de leche materna en polvo estándar (control)	28.7 ± 0.2*	1156 ± 24*	37.4 ± 0.3*	26.1 ± 0.2*	17.5 ± 0.6*	1.2 ± 0.07*	1.0 ± 0.04*
		Fortificante de leche materna líquido concentrado con proteína ampliamente hidrolizada	28.8 ± 0.2*	1193 ± 26*	37.7 ± 0.3*	26.1 ± 0.2*	18.2 ± 0.3*	1.2 ± 0.06*	1.0 ± 0.05*
Artículo 12	Fortificación proteica ajustable	Grupo de fortificación individualizada ajustable	26.3 ± 1.8*	776 ± 114*	32.9 ± 2.2*	2.8 ± 1.4*	16.04 ± 3.13*	No reportado	No reportado
Artículo 13	Fortificación selectiva o dirigida Vs estándar	Grupo de control recibió fortificación estándar.	27.2 ± 1.7 *	960 ± 310*	34.4 ± 4.6*	24.3 ± 4.6*	19.3 ± 2.4*	No reportado	No reportado
		Grupo de intervención recibió fortificación estándar más objetivo agregando proteína modular, lípidos y carbohidratos.	27.2 ± 1.2*	980 ± 250*	35.3 ± 3.2*	25.0 ± 2.3*	21.2 ± 2.5*	No reportado	No reportado

^aMedia, *Media ± DE, ** Mediana (min, máx.)

Interpretación de colores de la **Tabla 4.**

No fueron comparables por presentar datos en unidades diferentes	Grupo con fortificación estándar	Grupo con fortificación individualizada ajustable	Grupo con fortificación selectiva o dirigida	Grupo fortificación con fórmula infantil
--	----------------------------------	---	--	--

6.3.1 Velocidad de crecimiento y método de fortificación estándar.

La media de ganancia de peso para la fortificación estándar, calculada con base en la información reportada por los artículos, fue de 17.6 (\pm 3.2) g/kg/d; en cuanto a la ganancia en longitud, se calculó una media de 1.1 (\pm 0.15) cm/semana y en la ganancia de perímetro cefálico se calculó una media de 0.8 (\pm 0.13) cm/semana, aunque los artículos cuatro (Kanmaz et al., 2013) y trece (Rochow et al., 2021a) no tuvieron en cuenta la variable ganancia en longitud y el artículo trece (Rochow et al., 2021a) tampoco reportó el dato de ganancia de perímetro cefálico. A su vez, a pesar de que los artículos ocho (Agrawal et al., 2019) y diez (Halkar et al., 2020) incluyeron el método de fortificación estándar, los datos no fueron comparables pues presentaban la ganancia de peso en media (rango) y gramos/día respectivamente (**Tabla 4**).

Por su parte, los datos por grupo reportados en la **Tabla 4** permiten mostrar que, de los nueve grupos que tuvieron datos comparables, y que realizaron fortificación estándar, cinco lograron imitar las tasas de crecimiento intrauterino, ganando entre 15-25 g/kg/d, y solo el artículo cinco (Morlacchi et al., 2016) reportó una ganancia inferior de 12,3 g/kg/d, es válido aclarar que, el mejor resultado en términos de ganancia de peso con fortificación estándar se dió en el artículo siete (Hair et al., 2013), 24.8 (\pm 5.4) g/kg/d, el cual utilizó un fortificante multinutriente derivado 100% de la leche humana, pero que a su vez reportó que, aunque no afectó significativamente al aumento de peso, de longitud o de perímetro cefálico, recibieron suplementación adicional (3 recibieron Beneprotein®, 2 recibieron Polycose®, 1 recibió aceite de maíz, 1 recibió aceite de cártamo y 1 recibió aceite MCT) (**Anexo 2**).

Una revisión Cochrane actualizada (Brown et al., 2016) evaluó a 1.071 bebés en 14 ensayos, los metaanálisis proporcionaron pruebas de baja calidad de que la fortificación con múltiples nutrientes, en comparación con la leche materna no fortificada, mejoró el aumento de peso intrahospitalario, el crecimiento lineal y el crecimiento de la circunferencia de la cabeza; y aunque para este caso la fortificación estándar en ningún estudio se comparó con leche sin fortificar, esta demostró buenos resultados en términos de velocidad de crecimiento.

6.3.2 Velocidad de crecimiento y método de fortificación individualizada ajustable

Para identificar la velocidad de crecimiento con el método de fortificación individualizada ajustable, se incluyeron los grupos que utilizaron este método, los cuales correspondieron a los artículos dos (Alan et al., 2013b), seis (Bulut et al., 2020) y doce (Reali et al., 2015a). La media de ganancia de peso calculada fue de 18.6 (\pm 2) g/kg/d, la ganancia en longitud fue

1.03 (± 0.1) cm/semana y 0.87 (± 0.03) cm/semana en la media de ganancia de perímetro cefálico; aunque el artículo doce (Reali et al., 2015a) no tuvo en cuenta las últimas dos variables. A su vez el artículo nueve, a pesar de incluir este tipo de fortificación, no fue comparable debido a que sus datos fueron reportados como mediana(rango) 24 (22–26) g/kg/d, 1.4 (1.1–1.4) cm/semana, 0.9 (0.7–1.1) cm/semana respectivamente para ganancia de peso, longitud y perímetro cefálico (**Tabla 4**).

Haciendo un análisis entre métodos de fortificación, en el artículo dos (Serdar et al), la velocidad media de aumento de peso (g/kg/día) fue mayor en el grupo dos de fortificación individualizada ajustable, pero la diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0,053$) frente a la fortificación estándar, que fue el grupo de control de la intervención. Sin embargo, la velocidad de ganancia de longitud y de perímetro cefálico si fue significativamente mayor en el grupo de intervención con fortificación proteica comparado con el estándar, lo que concuerda con la literatura y nos permite contrastar con los resultados acá obtenidos, en donde a pesar de no tener una prueba estadística, se observa una superioridad en los resultados con este método comparado con la fortificación estándar.

6.3.3 Velocidad de crecimiento y método de fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes.

Para el caso de la fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes, se unieron tres grupos correspondientes a los artículos cinco (Morlacchi et al., 2016), seis (Bulut et al., 2020) y trece (Rochow et al., 2021a) para calcular la media de ganancia de peso, la cual fue de 20 (± 3.1) g/kg/d, para longitud 1.3 ($\pm 0,28$) cm/semana y en ganancia de perímetro cefálico fue de 1 \pm (0.0) cm/semana. Para el artículo trece (Rochow et al., 2021a), este no incluyó dentro de sus variables evaluadas las dos últimas mencionadas.

En cuanto a las particularidades de las intervenciones, el análisis del contenido de nutrientes para ajustar la fortificación de la leche materna, en el artículo seis (Bulut et al., 2020) se realizó diariamente, esto podría influenciar el hecho de que obtuvo un resultado, en cuanto a la ganancia de peso, superior al de las otras intervenciones, pues la medición diaria de la leche materna para la fortificación, limita la variabilidad en el contenido de nutrientes de la leche materna, mejorando los aportes y manteniéndolos estables para el recién nacido.

Teniendo en cuenta la velocidad de crecimiento obtenida con este método de fortificación (ganancia de peso 20 (± 3.1) g/kg/d, longitud 1.3 ($\pm 0,28$) cm/semana y perímetro cefálico 1 (± 0.0) cm/semana), y comparándola con los resultados de la fortificación estándar (ganancia

de peso 17.6 (\pm 3.2) g/kg/d; longitud 1.1 (\pm 0.15) cm/semana y perímetro cefálico de 0.8 (\pm 0.13) cm/semana) y de la fortificación individualizada ajustable (ganancia de peso 18.6 (\pm 2) g/kg/d, longitud 1.03 (\pm 0.1) cm/semana y perímetro cefálico 0.87 (\pm 0.03) cm/semana), se observa que esta tuvo resultados superiores a los otros dos métodos analizados, es esperable debido que, como ya se ha mencionado, esta se fortifica en función del contenido de nutrientes de la leche materna después de ser analizada, pero a su vez es cuestionable teniendo en cuenta los que solo 3 grupos de cada uno de los estudios aplicaron este método y fueron comparables.

6.3.4 Velocidad de crecimiento con fórmula infantil.

Los dos estudios que incluyeron fortificación con fórmula infantil no fueron comparables debido a que presentaban datos en unidades de medida diferentes al resto de las variables. En el artículo uno (Gupta et al., 2020) la ganancia de peso se calculó 18.03 (\pm 2) g/kg/d, ganancia en longitud 1.04 (\pm 0.21) cm/semana y 0.97 (\pm 0.19) cm/semana de ganancia en perímetro cefálico, en el que, comparado con el grupo de leche materna sin fortificar del mismo artículo, menciona una mejora estadísticamente significativa en ganancia de peso y longitud, lo que nos conduce a pensar que la fortificación de la leche materna con fórmula infantil podría presentar mejores resultados en los recién nacidos en cuanto a peso y longitud. Por su parte en el artículo tres solo se registró la ganancia de peso en g/kg/d como mediana (rango min-máx.) 18.3 (7.8-33.2).

6.4 Limitaciones y fortalezas.

Se reconocen como limitaciones de este estudio, en primer lugar, la heterogeneidad en las variables y los datos de medición reportados, limitando el análisis de variables que podrían relacionarse con los efectos de la velocidad de crecimiento en esta población; en segundo lugar, se encontraron dos estudios de fortificación con fórmula infantil, los cuales no permitieron comparación con los otros métodos. En tercer lugar, no se realizó evaluación de la calidad de la evidencia científica encontrada.

Como fortalezas, se logró obtener literatura científica sobre los cuatro métodos de fortificación y los efectos en el recién nacido con peso al nacer menor a 1500 g; se identificaron estudios que incluyeron fortificadores derivados de la leche humana, los cuales están surgiendo a nivel mundial dada la necesidad de adaptar la fortificación lo más semejante a la leche humana y además, se obtuvieron resultados importantes en cuanto a la fortificación estándar, método potencialmente aplicable en la población Colombiana.

7. CONCLUSIONES

Los métodos de fortificación reportados fueron fortificación estándar, fortificación individualizada ajustable, fortificación individualizada selectiva o dirigida a macronutrientes y con fórmula infantil, de los cuales el método más utilizado fue la fortificación estándar.

Los fortificadores empleados para las intervenciones en su mayoría fueron multinutriente derivados de leche de vaca, sin embargo, dos fueron derivados de leche humana.

Los efectos de la fortificación de la leche materna en la velocidad de crecimiento de los recién nacidos con peso al nacer menor a 1500 g, en términos de ganancia de peso, longitud, y perímetro cefálico fueron mejores cuando se realizó la fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes, seguido de la fortificación ajustable y por último la fortificación estándar. Sin embargo, por la heterogeneidad de los datos el método de fortificación con fórmula infantil no pudo ser comparado.

8. RECOMENDACIONES

- Es importante continuar fortaleciendo la investigación de los efectos de la fortificación de la leche materna sobre la velocidad de crecimiento de los niños con peso al nacer menor a 1500 g con estudios clínicos aleatorizados controlados, que incluyan variables homogéneas que permitan realizar un análisis.
- Se requieren estudios clínicos aleatorizados controlados que brinden información completa sobre los aportes nutricionales consumidos cuando se fortifica la leche, pues sería importante en futuros estudios hacer un análisis de la ingesta de nutrientes en el recién nacido y los efectos sobre la velocidad de crecimiento.
- Realizar estudios en Colombia que permitan definir protocolos de manejo nutricional en el recién nacido de muy bajo peso al nacer.
- Llevar a cabo la evaluación de la calidad de la evidencia en futuros estudios.

9. REFERENCIAS

- Abiramalatha, T., Thomas, N., & Thanigainathan, S. (2017). High versus standard volume enteral feeds to promote growth in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2021(3). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012413.pub3>
- Abrams, S. A., Schanler, R. J., Lee, M. L., & Rechtman, D. J. (2014). Greater mortality and morbidity in extremely preterm infants fed a diet containing cow milk protein products. *Breastfeeding Medicine*, 9(6), 281–285. <https://doi.org/10.1089/bfm.2014.0024>
- Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V. P., De Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., ... Ziegler, E. E. (2010). Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary from the european society of paediatric gastroenterology, hepatology and nutrition committee on nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(1), 85–91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
- Agrawal, G., Wazir, S., Kumar, S., Yadav, B. S., & Balde, M. (2019). Routine versus Selective Fortification of Human Milk with Powdered Human Milk Fortifiers in Very Low Birth Weight (VLBW) Preterm Infants: A Retrospective Pre-Post Cohort Study. *Journal of Tropical Pediatrics*, 65(5), 439–445. <https://doi.org/10.1093/tropej/fmy074>
- Alan, S., Atasay, B., Cakir, U., Yildiz, D., Kilic, A., Kahvecioglu, D., ... Arsan, S. (2013a). An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: Adjustable protein fortification of human milk. *Early Human Development*, 89(12), 1017–1023. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.08.015>
- Alan, S., Atasay, B., Cakir, U., Yildiz, D., Kilic, A., Kahvecioglu, D., ... Arsan, S. (2013b). An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: Adjustable protein fortification of human milk. *Early Human Development*, 89(12), 1017–1023. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.08.015>
- Alonso-Díaz, C., Utrera-Torres, I., de Alba-Romero, C., Flores-Antón, B., López-Maestro, M., Lora-Pablos, D., & Pallás-Alonso, C. R. (2016a). Feeding practices with human milk in newborns less than 1500g or less than 32 weeks. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 85(1), 26–33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anpede.2015.08.019>
- Alonso-Díaz, C., Utrera-Torres, I., de Alba-Romero, C., Flores-Antón, B., López-Maestro, M., Lora-Pablos, D., & Pallás-Alonso, C. R. (2016b). Prácticas de alimentación con leche materna en recién nacidos menores de 1.500 g o de menos de 32 semanas. *Anales de Pediatría*, 85(1), 26–33. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.08.013>
- Angulo Castellanos, E., & Morale García, E. (2016). PROGRAMA DE ACTUALIZACIÓN CONTINUA EN NEONATOLOGÍA. In *Alimentacion en el recién nacido*.
- Arslanoglu, S., Moro, G. E., & Ziegler, E. E. (2006). Adjustable fortification of human milk fed

- to preterm infants: Does it make a difference? *Journal of Perinatology*, 26(10), 614–621.
<https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211571>
- Arslanoglu, S., Moro, G. E., & Ziegler, E. E. (2009). Preterm infants fed fortified human milk receive less protein than they need. *Journal of Perinatology*, 29(7), 489–492.
<https://doi.org/10.1038/jp.2009.50>
- Arslanoglu, Sertac, Boquien, C. Y., King, C., Lamireau, D., Tonetto, P., Barnett, D., ... Picaud, J. C. (2019). Fortification of human milk for preterm infants: Update and recommendations of the European milk bank association (EMBA) working group on human milk fortification. *Frontiers in Pediatrics*, 7(MAR), 1–14.
<https://doi.org/10.3389/fped.2019.00076>
- Arslanoglu, Sertac, Moro, G. E., & Ziegler, E. E. (2010). Optimization of human milk fortification for preterm infants: New concepts and recommendations. *Journal of Perinatal Medicine*, 38(3), 233–238. <https://doi.org/10.1515/JPM.2010.073>
- Avila-Alvarez, A., Solar Boga, A., Bermúdez-Hormigo, C., & Fuentes Carballal, J. (2018). Extrauterine growth restriction among neonates with a birthweight less than 1500 grams. *Anales de Pediatría (English Edition)*, 89(6), 325–332.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.anpede.2018.02.004>
- Banait, N., Basu, S., Desai, P., Dutta, S., Kumar, A., Kumar, J., ... Suryawanshi, P. (2020). *Clinical Practice Guidelines Feeding of Low Birth Weight Neonates National Neonatology Forum, India*. (January).
- Bertino, E., Giribaldi, M., Cester, E. A., Coscia, A., Trapani, B. M., Peila, C., ... Cavallarin, L. (2017). New human milk fortifiers for the preterm infant. *Journal of Pediatric and Neonatal Individualized Medicine*, 6(1), 1–7. <https://doi.org/10.7363/060124>
- Bhatia, J. (2013). Human milk and the premature infant. *Annals of Nutrition and Metabolism*, 62(SUPPL. 3), 8–14. <https://doi.org/10.1159/000351537>
- Brown, J. V., Embleton, N. D., Harding, J. E., & McGuire, W. (2016). Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2016(5).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD000343.pub3>
- Bulut, O., Coban, A., Uzunhan, O., & Ince, Z. (2020). Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *Nutrition in Clinical Practice*, 35(2), 335–343.
<https://doi.org/10.1002/ncp.10307>
- Castro-Delgado, Ó. E., Salas-Delgado, Í., Acosta-Argoty, F. A., Delgado-Noguera, M., & Calvache, J. A. (2016). Muy bajo y extremo bajo peso al nacer. *Pediatría*, 49(1), 23–30.
<https://doi.org/10.1016/j.rcpe.2016.02.002>
- Corvaglia, L., Aceti, A., Paoletti, V., Mariani, E., Patrono, D., Ancora, G., ... Faldella, G. (2010).

- Standard fortification of preterm human milk fails to meet recommended protein intake: Bedside evaluation by Near-Infrared-Reflectance-Analysis. *Early Human Development*, 86(4), 237–240. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.04.001>
- DANE. (2019). *Estadísticas vitales año 2018*. 2018, 48. Retrieved from <https://www.dane.gov.co/files/investigaciones/poblacion/cifras-definitivas-2018.pdf>
- DANE. (2020). Estadísticas Vitales (EEVV) Nacimientos y defunciones III. *Boletín Técnico, Tercer Trimestre*, 1–69.
- Embleton, A. N. D., Fusch, C., Genzel-boroviczeny, O., Goulet, O., & Kalhan, S. C. (2010). *Enteral Nutrient Supply for Preterm Infants : Commentary From the European Society for Paediatric*. 50(1), 85–91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e3181adaee0>
- Fabrizio, V., Trzaski, J. M., Brownell, E. A., Esposito, P., Lainwala, S., Lussier, M. M., & Hagadorn, J. I. (2020). Individualized versus standard diet fortification for growth and development in preterm infants receiving human milk. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(11). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013465.pub2>
- Gidrewicz, D. A., & Fenton, T. R. (2014). A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. *BMC Pediatrics*, 14(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-216>.
- Guirao Goris, S. J. A. (2015). Utilidad y tipos de revisión de literatura . *Ene* , Vol. 9, p. 0. scieloes .
- Gupta, V., Rebekah, G., Sudhakar, Y., Santhanam, S., Kumar, M., & Thomas, N. (2020). A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 33(15), 2507–2515. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1554046>
- Hair, A. B., Hawthorne, K. M., Chetta, K. E., & Abrams, S. A. (2013). Human milk feeding supports adequate growth in infants \leq 1250 grams birth weight. *BMC Research Notes*, 6(1), 2–9. <https://doi.org/10.1186/1756-0500-6-459>
- Halkar, M. P., Pejaver, R. K., Shivalli, P., & Reddy, V. (2020). Effect of early fortification with 100% human milk-derived fortifier on growth of preterm neonates: A pilot study. *Perinatology*, 21(2), 57–63.
- Hurtado Ibarra, K., Rodríguez Cuadro, D., Navarro Manotas, E., Camacho Castro, C., & Nieves Vanegas, S. (2015). Analysis of some risk factors about low weight in infants at birth from a logistic model polynomial. *Prospectiva*, 13(1), 76–85. Retrieved from http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1692-82612015000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=es%0Afile:///Users/santiagovasco/Zotero/storage/TU82G7GE/scielo.html

- Kanmaz, H. G., Mutlu, B., Canpolat, F. E., Erdeve, O., Oguz, S. S., Uras, N., & Dilmen, U. (2013). Human milk fortification with differing amounts of fortifier and its association with growth and metabolic responses in preterm infants. *Journal of Human Lactation*, 29(3), 400–405. <https://doi.org/10.1177/0890334412459903>
- Kim, J. H., Chan, G., Schanler, R., Groh-Wargo, S., Bloom, B., Dimmit, R., ... Barrett-Reis, B. (2015). Growth and Tolerance of Preterm Infants Fed a New Extensively Hydrolyzed Liquid Human Milk Fortifier. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 61(6), 665–671. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001010>
- Kumar, M., Upadhyay, J., & Basu, S. (2021). Fortification of Human Milk With Infant Formula for Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review. *Indian Pediatrics*, 58(3), 253–258. <https://doi.org/10.1007/s13312-021-2166-x>
- Lee, S. M., Kim, N., Namgung, R., Park, M., Park, K., & Jeon, J. (2018). Prediction of Postnatal Growth Failure among Very Low Birth Weight Infants. *Scientific Reports*, 8(1), 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21647-9>
- Mimouni, F. B., & Lubetzky, R. (2017). Preterm Human Milk Macronutrient and Energy Composition: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clinics in Perinatology*, 44(1), 165–172. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.010>
- Mimouni, F. B., Nathan, N., Ziegler, E. E., Lubetzky, R., & Mandel, D. (2017). The Use of Multinutrient Human Milk Fortifiers in Preterm Infants: A Systematic Review of Unanswered Questions. *Clinics in Perinatology*, 44(1), 173–178. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.011>
- Ministerio de Salud y Protección Social - Colciencias. (2013). Guía de práctica clínica del recién nacido prematuro. In *Colciencias*. Retrieved from https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/INEC/IETS/GPC_Completa_Premat.pdf
- Ministerio de Salud y Protección Social - MSPS, a O. P. de la S.-O. (2013). Plan de acción de salud primeros 1000 días de vida. Colombia 2012 - 2021. *Journal of Chemical Information and Modeling*, 53(9), 1689–1699. Retrieved from https://prezi.com/pzwpdsylav_r/plan-de-accion-en-salud-primeros-1000-dias-de-vida/
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & Group, T. P. (2009). *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement*. 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Morlacchi, L., Mallardi, D., Gianni, M. L., Roggero, P., Amato, O., Piemontese, P., ... Mosca, F. (2016). Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study. *Journal of Translational Medicine*, 14(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12967-016-0957-y>

- Moro, G. E., & Arslanoglu, S. (2020). Editorial: Human Milk in the Feeding of Preterm Infants: Established and Debated Aspects. *Frontiers in Pediatrics*, 8(August), 1–3. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00378>
- OMS. (2017). Documento normativo sobre bajo peso al nacer. In *Documento normativo sobre bajo peso al nacer* (Vol. 3). <https://doi.org/Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. 5>
- Ong, M. L., & Belfort, M. B. (2020). Preterm infant nutrition and growth with a human milk diet. *Seminars in Perinatology*, 151383. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semperi.2020.151383>
- Ospino, M., & Mercado, M. (2016). Comportamiento de la Prematuridad en Colombia Durante los Años 2007 a 2016. *Instituto Nacional de Salud*, 1. Retrieved from <http://fundacioncanguero.co/wp-content/uploads/2018/11/Comportamiento-de-la-prematuridad-en-Colombia-durante-los-años-2007-a-2016.pdf>
- Palau, A. P. (2017). *Evaluación del crecimiento posnatal en los prematuros de muy bajo peso con edad gestacional menor o igual a 32 semanas desde el nacimiento hasta los 5 años de vida*.
- Picaud, J., Polberger, S., Schanler, R. J., Steel, C., Goudoever, J. Van, & Ziegler, E. E. (2015). *XII. Human Milk in Feeding Premature Infants: Consensus Statement*. 1999(3), 16–19.
- Pillai, A., Albersheim, S. G., Berris, K., Albert, A. Y., Osiovich, H., & Elango, R. (2020). Corrected fortification approach improves the protein and energy content of preterm human milk compared with standard fixed-dose fortification. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*, 1–6. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2019-317503>
- Pizarro, M., Mena, P., & Bodini, A. (2015). Composición de leche materna en madres de recién nacidos de pre- término menor a 33 semanas *Revista Pediatría Electrónica*. *Revista Pediatría Electrónica*, 12(2), 2–13.
- Radmacher, P. G., & Adamkin, D. H. (2017a). Fortification of human milk for preterm infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 22(1), 30–35. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.08.004>
- Radmacher, P. G., & Adamkin, D. H. (2017b). Fortification of human milk for preterm infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 22(1), 30–35. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.08.004>
- Reali, A., Greco, F., Fanaro, S., Atzei, A., Puddu, M., Moi, M., & Fanos, V. (2010). Fortification of maternal milk for very low birth weight (VLBW) pre-term neonates. *Early Human Development*, 86(1, Supplement), 33–36. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.01.006>
- Reali, A., Greco, F., Marongiu, G., Deidda, F., Atzeni, S., Campus, R., ... Fanos, V. (2015a).

- Individualized fortification of breast milk in 41 Extremely Low Birth Weight (ELBW) preterm infants. *Clinica Chimica Acta*, 451, 107–110. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.04.027>
- Reali, A., Greco, F., Marongiu, G., Deidda, F., Atzeni, S., Campus, R., ... Fanos, V. (2015b). Individualized fortification of breast milk in 41 Extremely Low Birth Weight (ELBW) preterm infants. *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry*, 451(Pt A), 107–110. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.04.027>
- Rochow, N., Fusch, G., Ali, A., Bhatia, A., So, H. Y., Iskander, R., ... Fusch, C. (2021a). Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 40(1), 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.031>
- Rochow, N., Fusch, G., Ali, A., Bhatia, A., So, H. Y., Iskander, R., ... Fusch, C. (2021b). Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 40(1), 54–63. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.031>
- Rochow, N., Fusch, G., Ali, A., Bhatia, A., So, H. Y., Iskander, R., ... Fusch, C. (2021c). Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial. *Clinical Nutrition*, 40(1), 54–63. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.04.031>
- Rochow, N., Fusch, G., Choi, A., Chessell, L., Elliott, L., McDonald, K., ... Fusch, C. (2013). Target Fortification of Breast Milk with Fat, Protein, and Carbohydrates for Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 163(4), 1001–1007. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.04.052>
- Scells, H., Zuccon, G., Koopman, B., Deacon, A., Azzopardi, L., & Geva, S. (2017). Integrating the framing of clinical questions via PICO into the retrieval of medical literature for systematic reviews. *International Conference on Information and Knowledge Management, Proceedings, Part F1318*, 2291–2294. <https://doi.org/10.1145/3132847.3133080>
- Seliga-Siwecka, J., Chmielewska, A., & Jasińska, K. (2020). Effect of targeted vs standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 21(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04841-x>
- Sullivan, S., Schanler, R. J., Kim, J. H., Patel, A. L., Trawöger, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., ... Lucas, A. (2010). An Exclusively Human Milk-Based Diet Is Associated with a Lower Rate of Necrotizing Enterocolitis than a Diet of Human Milk and Bovine Milk-Based Products. *Journal of Pediatrics*, 156(4). <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.10.040>

- Sximssek, G. K., Alyamaç Dizdar, E., Araylı, S., Canpolat, F. E., Sarı, F. N., Uraş, N., & Oguz, S. S. (2019). Comparison of the Effect of Three Different Fortification Methods on Growth of Very Low Birth Weight Infants. *Breastfeeding Medicine*, *14*(1), 63–68. <https://doi.org/10.1089/bfm.2018.0093>
- Tudehope, D. I. (2013). Human Milk and the Nutritional Needs of Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, *162*(3, Supplement), S17–S25. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.049>
- Willeitner, A., Anderson, M., & Lewis, J. (2017). Highly Concentrated Preterm Formula as an Alternative to Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *65*(5), 574–578. <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001638>
- Zamorano-jiménez, C. A., Guzmán-bárceñas, J., Baptista-gonzález, H. A., & Li, L. A. F. (2012). Pérdida de peso corporal y velocidad de crecimiento postnatal en recién nacidos menores de 1,500 gramos durante su estancia en un hospital de tercer nivel de atención. *Perinatología y Reproducción Humana*, *26*(3), 187–193.

10. ANEXOS

Anexo 1. Cadenas de búsqueda utilizadas en las bases de datos

Base de datos (número de búsquedas)	Cadena de búsqueda base de datos.	Filtros.
EbscoHost -Todas las Bases de Datos- (1)	TI (("Breast milk" OR Human milk OR Breastmilk OR "mother's milk" OR Breastfeeding OR "Breast feeding") AND (Fortifi*) AND ("Very Low Birth Weight" OR "very low birthweight infants" OR "1500 grams") AND ("Weight gain" OR growth OR "Child growth" OR "Growth rate" OR "postnatal growth" OR "Growth velocity" OR "growth speed")) OR AB (("Breast milk" OR Human milk OR Breastmilk OR "mother's milk" OR Breastfeeding OR "Breast feeding") AND (Fortifi*) AND ("Very Low Birth Weight" OR "very low birthweight infants" OR "1500 grams") AND ("Weight gain" OR growth OR "Child growth" OR "Growth rate" OR "postnatal growth" OR "Growth velocity" OR "growth speed"))	Limitadores: Texto completo y Fecha de publicación: 20100101-20210101. Idioma: English
PubMed (1)	("Breast milk" OR Human milk OR Breastmilk OR "mother's milk" OR Breastfeeding OR "Breast feeding") AND (Fortifi*) AND ("Very Low Birth Weight" OR "very low birthweight infants" OR "1500 grams") AND ("Weight gain" OR growth OR "Child growth" OR "Growth rate" OR "postnatal growth" OR "Growth Rate" OR "Growth velocity" OR "growth speed") Filters: English, Spanish, from 2010 - 2021	Filters: English, Spanish, from 2010 - 2021
ScienceDirect (3)	("Mother's milk" OR "Breast milk" OR Human milk) AND (Fortified OR Fortification OR fortifier) AND ("Very Low Birth Weight" OR "1500 grams") AND ("Weight gain")	Fecha de publicación: 2010-2021.
Scopus (2)	(TITLE-ABS-KEY ("Breast milk" OR human AND milk OR breastmilk OR "mother's milk" OR breastfeeding OR "Breast feeding") AND TITLE-ABS-KEY (fortifi*) AND TITLE-ABS-KEY ("Very Low Birth Weight" OR "1500 grams") AND TITLE-ABS-KEY ("Weight gain" OR growth OR "Child growth" OR "Growth rate" OR "postnatal growth" OR "Growth velocity" OR "growth speed"))	((LIMIT-TO (PUBYEAR, 2021-2010) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE, "English") OR LIMIT-TO(LANGUAGE,"Spanish"))

Cadenas utilizadas para la búsqueda de información en las bases de datos EBSCOHost, PubMed, ScienceDirect, Scopus, incluyen filtros de selección y de exclusión.

Anexo 2. Descripción de las intervenciones por cada uno de los estudios incluidos.

No/Referencia	Volumen de alimentación con LM para inicio de la fortificación	Duración de la intervención	El volumen de leche materna fortificada consumido	Cómo fue la fortificación y aporte nutricional	Efectos adversos	Prácticas de alimentación/suplementación adicionales
1. (Gupta et al., 2020)	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó los 150 ml/kg/día.	La fortificación se mantuvo hasta que el lactante alcanzó los 1800 g, no se indican días.	Se asume una ingesta promedio de 200 ml/kg/día	Cada 25 ml de leche materna se fortificó con 1 g de fórmula láctea en polvo para lactantes, obteniendo una ingesta neta de proteínas (4 g/kg/día) y la relación proteína-energía de 2,26 g/100 kcal con el uso de preparados lácteos; Junto con las proteínas, la adición de leche infantil en polvo a la leche materna extraída aportó calorías adicionales (19,6 kcal/100 ml)	Intolerancia a la alimentación (5,3 frente a 2,7% p=.68) y la sepsis (8 frente a 2,7% p=.276) fueron más comunes en el brazo de fortificación con fórmula infantil que en la no fortificada; sin embargo, esto no fue estadísticamente significativo.	Todos los recién nacidos de ambos grupos recibieron suplementos de calcio, fosfato, hierro y gotas multivitamínicas (complejo B, vitamina C, vitamina E, vitamina A y vitamina D) según los protocolos de la unidad de cuidado intensivo.
2. (Alan et al., 2013b)	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó los 80 ml/kg/día.	La media de la duración de la fortificación fue de 31 días (rango, 14-48 días)	La mediana del volumen [141 (90-160) ml/kg/día en el grupo de control frente a 143,5 (125-163) ml/kg/día en el grupo de intervención.	Grupo 1 estándar control: Se calcula que la concentración de proteínas de la leche materna fortificada alcanza teóricamente 1,9 g/dl cuando se añaden 3 escalas del fortificante a 100 ml de leche. Grupo 2: La suplementación de proteínas adicionales se ajustó según los niveles de BUN semanalmente en el grupo de intervención, Si el nivel de BUN era de <9 mg/dl, se aumentaban las proteínas en 0,55 g (1/4 de escala de fortificador). Si el nivel de BUN estaba entre 14 y 20 mg/dl, las proteínas se reducían en 0,55 g (1/4 de escala). Si el nivel de BUN era >20, se suspendía la suplementación proteica extra durante una semana.	Interrupción de la alimentación fue de 24,1% (7/29) en el grupo de intervención, Cuando se aplicaron fortificaciones proteicas ajustables, 3 de esos 7 lactantes desarrollaron distensión abdominal y/o presencia de residuos gástricos a la mitad del volumen de alimentación y/o vómitos.	La nutrición parenteral se inició directamente después del nacimiento en ambas cohortes.

Anexo 2.. Descripción de las intervenciones por cada uno de los estudios incluidos.

No/Referencia	Volumen de alimentación con LM para inicio de la fortificación	Duración de la intervención	El volumen de leche materna fortificada consumido	Cómo fue la fortificación y aporte nutricional	Efectos adversos	Prácticas de alimentación/ suplementación adicionales
3. (Willeitner et al., 2017)	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó los 120 ml/kg/día.	La media de la duración de la fortificación fue de 17 días. El periodo de observación más corto fue de 1 semana y el más largo de 6 semanas.	Ingesta de leche enriquecida mL/kg/día: grupo de intervención mediana (rango) 138 (34, 162) y grupo de control 135 (74, 163)	En ambos grupos (control e intervención) se fortificó la leche humana hasta alcanzar una densidad calórica de 24 kcal/oz, según las instrucciones del fabricante.	En los lactantes de 1.000 a 1.499 g al nacer, se observó una tendencia no significativa hacia una mayor tasa de Enterocolitis necrotizante en el grupo de control (3 niños de 20) frente al de intervención (1 lactante de 22). No hubo diferencias significativas en el periodo de observación lo que indica que la tolerancia fue similar entre los 2 fortificantes.	Todos recibieron Nutrición parenteral. En ambos grupos del estudio, se suministró una pequeña cantidad de nutrición enteral proveniente de fuentes distintas a la leche humana fortificada. La fórmula se permitió como "alimentación puente" cuando la leche materna no estaba temporalmente disponible. La cantidad de nutrición proporcionada por estas fuentes fue pequeña (menos del 10% de las calorías totales) y no fue diferente entre los grupos del estudio.
4. (Kanmaz et al., 2013)	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó 90-100 ml/kg/d.	No reporta	El volumen de leche materna fortificada consumido fue de (media ± DE) 155 ± 4,6, 154 ± 6, 156 ± 6,9 mL/kg/d, respectivamente, en los grupos de fortificación estándar, moderada y agresiva y fue similar en los 3 grupos.	<ol style="list-style-type: none"> 1. fortificación estándar (SF): recibió 1,2 g (1 cucharada) de Fortificador añadidos a cada 30 mL de leche. 2. fortificación moderada (MF): recibió 1,2 g (1 cucharada) de Fortificador añadido a cada 25 mL de leche. 3. fortificación agresiva (AF): recibió 1,2 g (1 cucharada) de fortificador añadido a cada 20 mL de leche. 	No se demostró ninguna diferencia significativa en la intolerancia a la alimentación, los residuos, la distensión abdominal y la frecuencia de las deposiciones entre los grupos. Se diagnosticó intolerancia a la alimentación en 4 lactantes (15,3%) del grupo SF, 5 (17,2%) del grupo MF y 4 (13,7%) del grupo AF. Un paciente del grupo MF fue diagnosticado de enterocolitis necrotizante (ECN).	La nutrición parenteral se inició inmediatamente después del parto en todos los lactantes. A partir de los 30 días de edad, todos los lactantes recibieron 2 mg/kg de hierro en forma de sulfato ferroso.

Anexo 2. Descripción de las intervenciones por cada uno de los estudios incluidos.

No/Referencia	Volumen de alimentación con LM para inicio de la fortificación	Duración de la intervención	El volumen de leche materna fortificada consumido	Cómo fue la fortificación y aporte nutricional	Efectos adversos	Prácticas de alimentación/suplementación adicionales
5. (Morlacchi et al., 2016)	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó los 90 ml/kg/día.	El periodo de intervención duró entre 4 y 7 semanas.	Media \pm (DE): 160 \pm 6,1 ml/kg/día para el grupo de intervención frente a 162 \pm 11,2 ml/kg/día para el grupo de fortificación estandarizada	<p>1. Grupo de intervención: Se analizaron grupos de leche humana recogidos durante 24 horas mediante espectroscopia de transmisión infrarrojo. La fortificación selectiva de la leche humana se realizó añadiendo macronutrientes a la leche humana para obtener proporciones óptimas de grasa (4,4 g), carbohidratos (8,8 g) y proteínas (3 g) por 100 ml.</p> <p>2. Grupo fortificación estándar: los recién nacidos recibieron leche humana fortificada estándar añadiendo la dosis sugerida por el fabricante.</p>	No se observaron signos de intolerancia gastrointestinal o metabólica. Los lactantes del grupo de intervención mostraron una tolerancia metabólica adecuada (nitrógeno ureico 18 \pm 1,2 mg/dl, creatinina 0,3 \pm 0,2 mg/dl, albúmina 4,2 \pm 0,6 mg/dl, calcio 9,40 \pm 0,2 mg/dl, fósforo 3,2 \pm 1,8 mg/dl y fosfatos alcalinos 258 \pm 39 U/L).	La nutrición parenteral y la alimentación enteral mínima se iniciaron en todos los bebés el primer día de vida
6. (Bulut et al., 2020)	Cuando el volumen de alimentación alcanzó los 80 ml/kg/d	4 semanas	Mediana (rango) 162 (152–168) ml/kg/d en el grupo de fortificación selectiva y 160 (153–174) ml/kg/d en el grupo de fortificación ajustable. No hubo diferencia significativa entre los dos grupos	<p>1. fortificación estándar: primero a 1 unidad/80 ml, luego a 3 unidades/90 ml, y por último a 4 unidades/100 ml de leche.</p> <p>2. fortificación selectiva o dirigida: añadió un fortificante para la leche materna (4 unidades por cada 100 ml). Cuando la ingesta de proteínas era <4,5 g/kg/d en el grupo, se administró un suplemento proteico adicional (Protifar, Nutricia, Fulda, Alemania) para mantener la ingesta proteica objetivo en 4,5 g/kg/d.</p> <p>3. fortificación proteica ajustable: Cuando fue necesario, se administró 1 unidad de suplemento proteico adicional (que aportaba 2,2 g de proteínas; Protifar, Nutricia) a lo largo del ensayo. Los valores de BUN se midieron semanalmente, y a niveles de 5 mg/dL, la ingesta de proteínas se consideró suficiente. A niveles <5 mg/dL, se administraron proteínas adicionales para alcanzar una cantidad máxima estimada de 4,5 g/kg/d.</p>	Basándose en los parámetros sanguíneos, no encontraron efectos secundarios asociados a una ingesta media de proteínas de 4-4,5 g/kg/d en los lactantes prematuros, lo que concuerda con los datos que indican que una ingesta de proteínas de 4-5 g/kg/d no causa acidosis metabólica.	Nutrición parenteral iniciada el primer día de vida

Anexo 2.. Descripción de las intervenciones por cada uno de los estudios incluidos.

No/Referencia	Volumen de alimentación con LM para inicio de la fortificación	Duración de la intervención	El volumen de leche materna fortificada consumido	Cómo fue la fortificación y aporte nutricional	Efectos adversos	Prácticas de alimentación/suplementación adicionales
7. (Hair et al., 2013)	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó los 60 ml/kg/d.	Los lactantes recibieron esta dieta hasta aproximadamente las 34 semanas de edad postmenstrual	Tuvo como objetivo alcanzar entre 140 a 150 ml/kg/d.	la fortificación de la leche humana con un fortificante derivado de leche humana de donante se inició con 60 mL/kg/d y se avanzó hasta proporcionar de 6 a 8 kilocalorías adicionales por onza (o 0,21 a 0,28 kilocalorías por gramo). Suponiendo que los lactantes recibieran leche humana a 20 kcal/oz (0,67 kcal/g) con 0,9 g/dL de proteínas según los valores de referencia para la leche madura [17] y una alimentación completa a un volumen de 150 ml/kg/día con fortificación con un fortificante derivado de la leche humana de donante de 6 kcal/oz (0,21 kcal/g) adicionales, entonces los lactantes recibieron un total de 130 kcal/kg/día con 3,6 g/kg/día de proteínas.	No reporta	Los lactantes recibieron leche materna complementada con leche humana de donante pasteurizada cuando la leche materna no estaba disponible. Todos recibieron nutrición parenteral el primer día de vida. suplementación adicional: 3 recibieron Beneprotein®, 2 recibieron Polycose®, 1 recibió aceite de maíz, 1 recibió aceite de cártamo y 1 recibió aceite MCT. esta no afectó significativamente al aumento de peso, de longitud o de perímetro cefálico.
8. (Agrawal et al., 2019)	1. fortificación rutinaria: a los 100 ml/kg/día. 2. fortificación selectiva: se utilizó solo en presencia de un aumento de peso inadecuado (<10 g/kg/día) y no reportó el dato.	La fortificación se mantuvo hasta que el bebé alcanzó los 2 kg de peso.	No reporta	1. Fortificación rutinaria: el fortificador de leche materna se añadía de forma rutinaria una vez que la alimentación alcanzaba los 100 ml/kg/día, independientemente de la tasa de aumento de peso. 2. Fortificación selectiva: el volumen de alimento se optimizó gradualmente hasta 180-200 ml/kg/día. Si el aumento de peso estaba por debajo del umbral esperado (<10 g/kg/día), se consideraba la fortificación.	el estudio tiene un tamaño de muestra pequeño y no tuvo la potencia estadística suficiente, los resultados mostraron que la fortificación selectiva tuvo una tendencia hacia una menor intolerancia a la alimentación, enterocolitis necrotizante y sepsis en comparación con la fortificación rutinaria.	recibieron nutrición parenteral según el protocolo de la unidad (no lo describe) leche materna de donante pasteurizada si la leche materna no estaba disponible.

Anexo 2. Descripción de las intervenciones por cada uno de los estudios incluidos.

No/Referencia	Volumen de alimentación con LM para inicio de la fortificación	Duración de la intervención	El volumen de leche materna fortificada consumido	Cómo fue la fortificación y aporte nutricional	Efectos adversos	Prácticas de alimentación/suplementación adicionales
9. (Sximssek et al., 2019)	Cuando el volumen de alimentación alcanzó los 160 ml/kg/d.	4 semanas.	los lactantes fueron alimentados con volúmenes similares de leche materna 160 mL/kg/d durante el periodo de estudio en todos los grupos de fortificación.	En el grupo 1 estándar se añadió 1 g de fortificador en cada 25 ml de leche. Los lactantes recibieron leche fortificada en la cantidad estándar (2,3 g/100mL de HM). En el Grupo 2 ajustable, los lactantes también fueron alimentados con una fortificación estándar al principio. Se añadió un suplemento proteico a la leche de acuerdo con los resultados de BUN. se redujo un nivel cuando el nivel de BUN era >14 mg/dL o se aumentó un nivel cuando el BUN era <9 mg/dL. En el Grupo 3 dirigida, se realizaron análisis de la leche materna en dos días diferentes de la para medir el contenido de proteínas de la leche materna de cada lactante. Se añadió una cantidad adecuada de suplemento proteico justo antes de consumir la leche para alcanzar los objetivos de ingesta proteica que necesita el lactante. El objetivo era alcanzar una ingesta diaria de proteínas de 3,5-4,5 g/kg.	No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la intolerancia a la alimentación	La nutrición parenteral se inició inmediatamente después del parto en todos los bebés.
10. (Halkar et al., 2020)	1. Fortificación muy temprana: En el día 9-10 de vida a 60-70 ml/kg/d de volúmenes de alimentación. 2. Fortificación extremadamente temprana: En el día 5-7 de vida con un volumen de alimento inferior a 55 ml/kg/d.	El periodo de intervención estuvo entre 30 y 40 días.	No reporta	Se utilizaron 25 mL de leche materna mezclados con 1 g de fortificante derivado de la leche materna al 100%.	fue bien tolerado por todos los neonatos.	No reporta

Anexo 2.. Descripción de las intervenciones por cada uno de los estudios incluidos.

No/Referencia	Volumen de alimentación con LM para inicio de la fortificación	Duración de la intervención	El volumen de leche materna fortificada consumido	Cómo fue la fortificación y aporte nutricional	Efectos adversos	Prácticas de alimentación/ suplementación adicionales
11. (Kim et al., 2015)	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó al menos 100 ml/kg/día.	La mediana de los días con el fortificante fue 29 días.	No reporta	<p>1. Por cada 25 ml de leche materna, se añadió 1 paquete único de Similac Human Milk Fortifier (Abbott Nutrition).</p> <p>2. Por cada 25 ml de leche materna, se añadió un fortificante recién formulado como una dosis de 5 ml de Abbott Nutrition, Columbus, OH.</p>	<p>Ambos fortificantes fueron bien tolerados con un número y porcentaje similar de lactantes a los que se les retuvo la alimentación debido a distensión abdominal, residuos gástricos y / o vómitos.</p> <p>. Hubo una baja incidencia de ECN confirmada (1,5% en el grupo LE-HMF y 3,2% en el grupo PI-HMF) y sepsis confirmada (4,5% frente a 3,2%, respectivamente)</p>	No reporta
12. (Reali et al., 2015b),	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó los ≥ 100 ml / kg / día	No reporta	volúmenes constantes entre 150 y 170 ml / kg / día	La fortificación se realizó de forma personalizada, teniendo en cuenta las características clínicas del recién nacido y las características de la leche materna. En los pacientes que mostraron tendencia a la distensión abdominal, se introdujo el fortificante PS de Milupa: al no tener carbohidratos y compuesto por proteínas hidrolizadas, no causa meteorismo. Además, en algunos casos se asoció con Milupa BMF® para alcanzar la proteína diana. MilteFR.	No reporta	No acceso a leche de donante. Recibieron una ingesta de leche materna $\geq 75\%$ y tuvieron volúmenes constantes entre 150 y 170 ml / kg / día. En todos los recién nacidos, durante los años del estudio, se utilizó la misma fórmula para MBPN: Fórmula Pre0, 83 kcal / dl, proteína 2.9 g / dl.
13. (Rochow et al., 2021c)	Cuando el volumen de alimentación con leche materna alcanzó los 120 ml/kg/d	Duración media de 28 días	No reporta	<p>1. Grupo de control (enriquecimiento estándar): se introdujo el fortificante utilizando la mitad de la concentración total durante dos días. Posteriormente, se aplicó la concentración final de SF.</p> <p>2. Grupo de intervención (enriquecimiento objetivo individualizado): Después del análisis de la leche, la receta de fortificación se ajustó para lograr contenidos de 4,4 g de grasa, 8,3 g de carbohidratos y 3,0 g de proteína por 100 ml para alcanzar las ingestas recomendadas por ESPGHAN.</p>	La ECN se produjo en cinco lactantes en el grupo de control y dos lactantes en el grupo de intervención en el que también se observó una menor intolerancia alimentaria ($p < 0,01$)	No reporta

Anexo 3. Caracterización de los artículos incluidos en la revisión de literatura teniendo en cuenta los criterios PRISMA.

Artículo 1. A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants.

Autor/Año/Revista/País	Gupta, Vijay; Rebekah, Grace; Sudhakar, Yesudas; Santhanam, Sridhar; Kumar, Manish; Thomas, Niranjan / 2018 / THE JOURNAL OF MATERNAL-FETAL & NEONATAL MEDICINE/ India.		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio.	Objetivo (4)
Ensayo prospectivo, aleatorio y controlado	Con Fórmula Infantil	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Estudiar los efectos del enriquecimiento de la leche con una fórmula infantil en comparación con la leche humana no enriquecida, sobre el crecimiento y los parámetros bioquímicos de los lactantes de muy bajo peso al nacer.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Se obtuvo la aprobación de la Junta de Revisión de la Institución y del Comité de Ética, el ensayo se inscribió en el registro de ensayos clínicos (CTRI/2013/11/004149 el 19/ 11/2013). Para supervisar el ensayo, se creó un comité de supervisión de la seguridad de los datos (DSMB) para revisar los datos presentados al comité cada 6 meses. De acuerdo con las recomendaciones del comité ético, para compensar el riesgo para el paciente, si un recién nacido del brazo de control no lograba de peso de al menos 10 g/kg/día al cabo de 4 semanas desde la fecha de aleatorización, se inició la fortificación de la leche.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: Recién nacidos <34 semanas y <1500 g nacidos durante el período de estudio (noviembre de 2013 a diciembre de 2014).</p> <p>Criterios de exclusión: Recién nacidos con malformaciones congénitas, enterocolitis necrotizante en estadio 2 o 3, que no alcanzaban la alimentación de volumen completo en el día 21 de vida o que no contaban con el consentimiento de los padres.</p>		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<p>1. leche humana fortificada (n=75): La fortificación se hizo con una leche infantil en polvo disponible (cuando el lactante alcanzó los 150 ml/kg/día de alimentación) y continuó hasta los 1800 g. Cada 25 ml de leche materna extraída se fortificó con la adición de 1 g de fórmula láctea en polvo para lactantes.</p> <p>2. leche humana no fortificada (n=73).</p>		
Fortificador utilizado	Simyl LBWTM, FDC Limited Aurangabad, India		
Variables (11)	<p>Variables dependientes: Aumento de peso (g/kg/día), Crecimiento lineal (cm/semana), Crecimiento del perímetro craneal (cm/semana), Cambio en la puntuación Z (peso) Puntuación Z (peso) al reclutamiento Puntuación Z (peso) al final del estudio. Análisis de subgrupos (peso <1250 g), Aumento de peso (g/kg/día), Crecimiento lineal (cm/semana), Crecimiento del perímetro cefálico (cm/semana). Análisis de subgrupos (peso >1250 g), Aumento de peso (g/kg/día), Crecimiento lineal (cm/semana), Crecimiento del perímetro cefálico (cm/semana).</p> <p>Variables Independientes: Variables demográficas neonatales y maternas de referencia: Edad gestacional, Hombre, Mujer, Peso al nacer (g), Perímetro cefálico al nacer (cm), Longitud al nacer (cm), Peso al reclutamiento (g), Perímetro cefálico al reclutamiento (cm), Longitud al reclutamiento (cm), Día de reclutamiento (días), Esteroides ante parto, Trastornos hipertensivos, Diabetes mellitus gestacional, Hemorragia ante parto, Doppler de la arteria uterina anormal. Morbilidad neonatal de base antes de la intervención/aleatorización: Taquipnea transitoria, Enfermedad de la membrana hialina, Apnea de la prematuridad, Síndrome de fuga de aire, Intolerancia a la alimentación, Acidosis metabólica, Sepsis, Bebés que requieren, Asistencia respiratoria, Transfusión de células empaquetadas, Líneas centrales, Hiponatremia, Hipocalcemia, Nitrógeno ureico en sangre el día de reclutamiento (mg/dl).</p>		
Riesgo de sesgos (12) y Proceso de recopilación de datos (10)	Los recién nacidos fueron distribuidos aleatoriamente, tras estratificarlos según el peso al nacer (<1250 g y 1250 a <1500 g), en dos grupos (intervención y control), razón por la cual el riesgo se ve disminuido. Las medidas antropométricas de referencia (el peso en gramos, la longitud y el perímetro cefálico en centímetros) se tomaron así: se pesó diariamente y se midió la longitud y el perímetro cefálico semanalmente. El nitrógeno ureico y los gases sanguíneos de referencia se realizaron el día de la aleatorización y, a partir de entonces, una vez por semana desde la fecha de la aleatorización.		

Artículo 1. A randomized controlled trial comparing the effect of fortification of human milk with an infant formula powder versus unfortified human milk on the growth of preterm very low birth weight infants.

Población	Bebés prematuros que pesaban menos de 1.500 gramos y tenían menos de 34 semanas de gestación.	
Tamaño de la muestra	226 lactantes elegibles, 163 bebés fueron asignados al azar durante el período de estudio, de los cuales 148 bebés completaron el ensayo.	
Pruebas estadísticas	El análisis se realizó con el programa SPSS.16.0 (IBM, Bangalore, India). Los grupos se compararon mediante la prueba t de Student para las variables continuas y la prueba chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher para las variables categóricas. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$.	
Resultados (21)		
<p>+ De los 226 lactantes elegibles, 163 lactantes (81 en el brazo estándar y 82 en el brazo de fortificación) fueron asignados al azar al estudio. Un total de 63 lactantes fueron excluidos antes de la aleatorización porque no cumplían los criterios de inclusión o porque rechazaron el consentimiento informado. De ellos, 148 (90,8%) lactantes (73 en el brazo estándar y 75 en el brazo de fortificación) completaron el estudio y estuvieron disponibles para el análisis.</p> <p>+ La velocidad de aumento de peso fue significativamente mejor en el grupo de fortificación (diferencia media (DM) 1,98 g/kg/día; IC 95%: 1,03-2,92; $p < 0,001$) en comparación con el grupo estándar.</p> <p>+ El crecimiento lineal (ganancia de longitud en cm/semana (diferencia media (DM) 0,09 cm/semana; IC 95%: 0,02-0,2; $p = 0,02$) mostró una mejora significativa en el grupo de fortificación.</p> <p>+ El crecimiento del perímetro cefálico en el brazo de fortificación (aumento del perímetro cefálico en cm/semana (diferencia de medias (DM) 0,05 cm/semana; IC 95%: 0,01-0,11; $p = 0,12$) no fue estadísticamente significativo entre los dos grupos.</p> <p>+ El crecimiento de la cabeza (aumento del perímetro cefálico en cm/semana) fue mayor y la duración de la estancia hospitalaria menor en el brazo de fortificación, aunque no fue estadísticamente significativo.</p> <p>+ Los parámetros bioquímicos, las tasas de sepsis, la intolerancia alimentaria y la enterocolitis necrotizante (ECN) no fueron diferentes entre los dos grupos.</p> <p>+ La puntuación Z media \pm SD Z scores (peso) mejoró significativamente en el punto final del estudio (diferencia media (DM) 0,18; IC: 0,31 a 0,04; $p < 0,01$) en comparación con la media \pm SD de la puntuación Z de reclutamiento (peso) en el grupo de fortificación. No hubo una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones Z medias \pm SD (peso) al final del estudio en comparación con las puntuaciones Z de reclutamiento en el grupo estándar</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
No se cegó a los padres de los bebés y a los cuidadores debido a la naturaleza de la intervención.	<p>+ La tasa de deserción fue inferior al 10%.</p> <p>+ La intervención fue realizada por personal de enfermería que no participó directamente en el estudio.</p> <p>+ Se realizó un análisis estratificado por peso, lo que permitió ver el comportamiento de las variables y compararlas entre participantes con características similares.</p> <p>+ Reportó todos los datos de interés para dar cumplimiento a los objetivos de esta revisión.</p> <p>+ Tuvo en cuenta los Z score, una variable que no se encontró en ningún</p>	El uso de fórmulas lácteas para lactantes en lugar del fortificante comercial puede ser una alternativa práctica, factible y más barata para mejorar el crecimiento de los lactantes prematuros de muy bajo peso en entornos con pocos recursos. Esto puede eludir el problema del coste significativo y la disponibilidad limitada de los fortificadores comerciales en entornos con pocos recursos.
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
Ningún conflicto de interés. Fue apoyado por la beca institucional de investigación de fluidos.	<p>- Tuvieron un comité de supervisión de la seguridad de los datos con el fin de ejercer mayor control sobre el ensayo, y estos fueron revisados cada 6 meses lo que fortalece la calidad del dato para incluirla en esta revisión.</p> <p>- Para compensar el riesgo del paciente, si un recién nacido del grupo de control no lograba ganancia de peso de al menos 10 g/kg/día al cabo de 4 semanas desde la fecha de aleatorización, se iniciaba la fortificación de la leche.</p>	

Artículo 2. An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: Adjustable protein fortification of human milk

Autor/Año/Revista/Pais	Serdar Alan, Begum Atasay, Ufuk Cakir, Duran Yildiz, Atila Kilic, Dilek Kahvecioglu, Omer Erdeve, Saadet Arsan / 2013 / Early Human Development/ Turquía		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio.	Objetivo (4)
Prospectivo de intervención observacional	Fortificación individualizada ajustable Vs estándar	Unidad de cuidado intensivo neonatal	Evaluar el efecto de la fortificación de la leche humana con un suplemento proteico extra mediante un método de fortificación proteica ajustable según los niveles semanales de nitrógeno ureico en sangre (BUN) sobre el crecimiento en lactantes prematuros hospitalizados.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	El ensayo fue aprobado por el comité regional de ética en investigación humana, aunque no describe detalles de este. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los padres de los pacientes que estaban en el grupo de intervención.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: Se inscribieron todos los bebés prematuros con edad gestacional ≤ 32 semanas y peso al nacer ≤ 1500 g.</p> <p>Criterios de exclusión: anomalías congénitas o cromosómicas importantes, ausencia de suministro de leche materna o suministro inadecuado, necesidad de cirugía intestinal, insuficiencia renal, hemorragia intraventricular, desplazamiento de líquido del tercer espacio (hidrocefalia, ascitis) y muerte antes del alta.</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	La ingesta de todos los nutrientes, así como los parámetros de crecimiento, se registraron diariamente, se calcularon y se analizaron de acuerdo con la información de las fichas de los pacientes. Todas las mediciones antropométricas fueron realizadas por enfermeras que no conocían el estudio. El peso corporal, la longitud y el perímetro cefálico se midieron según los procedimientos estándar. El peso se evaluó diariamente utilizando balanzas electrónicas. La longitud se midió semanalmente utilizando una tabla de medición con cabecera fija y pie móvil. La circunferencia de la cabeza se midió semanalmente utilizando una cinta de papel no extensible.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<p>1. Grupo de control histórico con fortificación estándar (n=29): Cuando el volumen de alimentación con leche humana alcanzó los 80 ml/kg/día, se enriqueció esta con un fortificante comercial (Aptamil Eoprotin, Milupa®, Alemania). El fortificante comercial proporciona una proteína adicional de 0,8 g/dl. Se calcula que la concentración de proteínas de la leche fortificada alcanza teóricamente 1,9 g/dl cuando se añaden 3 escamas del fortificante a 100 ml de HM. Este cálculo no tiene en cuenta las variaciones individuales del contenido proteico de la HM.</p> <p>2. Grupo de intervención (29): La cantidad de ingesta de proteína enteral se incrementó de forma paralela a las recomendaciones de la Academia Americana de Pediatría, añadiendo proteína extra (Protifar, Nutricia®, Países Bajos) que proporciona 2,2 g de proteína/1 escala a la leche fortificada. La suplementación de proteína extra y los ajustes se realizaron en función de los niveles de BUN, tal y como sugieren Arslanoglu et al. en el "régimen de fortificación proteica ajustable" original, con algunas modificaciones. Si el nivel de BUN era de < 9 mg/dl, se aumentaban las proteínas en 0,55 g (1/4 de escala). Si el nivel de BUN estaba entre 14 y 20 mg/dl, las proteínas se reducían en 0,55 g (1/4 de escala). Si el nivel de BUN era > 20, se suspendía la suplementación proteica extra durante una semana. Cuando se suspendía la suplementación proteica extra debido a los niveles de corte de BUN, no se cambiaba la cantidad de fortificante comercial.</p>		
Fortificador utilizado	Aptamil Eoprotin, Milupa®, Alemania y Protifar, Nutricia®, Países Bajos		
VARIABLES para las que se buscaron datos (11)	<p>VARIABLES dependientes: Porcentaje de pérdida de peso máxima, mediana (rango), Peso alcanzado al nacer, d, Peso < 10 percentil al final del ensayo, % (n), Velocidad de peso (g/kg/d), Velocidad de longitud (mm/d), Velocidad de HC (mm/d), Índice de crecimiento diario para el peso, mediana (rango), Índice de crecimiento diario para la longitud, mediana (rango), Índice de crecimiento diario para HC, mediana (rango), media \pm SD. Nutrición enteral iniciada, d, Fortificación estándar iniciada, d, Alcanzado 120 kcal/kg/día de alimentación enteral, d, Volumen de ingesta enteral (ml/kg/día), Energía de ingesta enteral (ml/kg/día) Proteínas de ingesta enteral (ml/kg/día)</p> <p>VARIABLES Independientes: Edad gestacional, semanas, Peso al nacer, g, Longitud al nacer, cm, HC al nacer, cm, Edad materna, Cesárea, % (n), Partos múltiples, % (n), Suplemento de O₂, d, Ventilación mecánica, d, Nacidos a ≤ 28 semanas de gestación, % (n)</p>		
Riesgo de sesgos (12)	No hubo aleatorización, ni tampoco estratificación por peso, teniendo en cuenta la variabilidad de complicaciones asociadas dependiendo del peso del recién nacido.		

Artículo 2. An intention to achieve better postnatal in-hospital-growth for preterm infants: Adjustable protein fortification of human milk

Población	Bebés prematuros con edad gestacional (EG) ≤ 32 semanas y peso al nacer (PN) ≤ 1500 g	
Tamaño de la muestra	132 potencialmente elegibles de los cuales 58 prematuros nacidos ≤ 32 semanas de gestación y alimentados con leche materna fueron analizados	
Pruebas estadísticas	Para comprobar si los datos se distribuyen normalmente, se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro Wilk. Las homogeneidades de las varianzas se comprobaron mediante la prueba de Levene. La prueba t de Student o la prueba U de Mann Whitney para las variables continuas y las pruebas de chi-cuadrado o exacta de Fisher para las variables categóricas. para las variables categóricas, para evaluar las diferencias entre los grupos. Se aplicó la prueba de Mc Nemar para probar la diferencia entre relaciones dependientes. Los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS 15.0 y un valor "p" inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo.	
Resultados (21)		
<p>+ La mediana del día en que se inició la nutrición enteral fue de 2 (1-5) días en el grupo de control frente a 2 (0-4) días en el grupo de intervención ($p = 0,917$).</p> <p>+ La mediana del día en que se inició la fortificación estándar fue de 8 (5-23) días en el grupo de control frente a 8 (5-40) días en el grupo de intervención ($p = 0,151$).</p> <p>+ La mediana de edad a la que los grupos alcanzaron las 120 kcal/kg/día mediante alimentación enteral tampoco fue diferente entre los grupos de control y de intervención [16 frente a 13 días postnatales, respectivamente, $p = 0,056$].</p> <p>+ La mediana del volumen [141 (90-160) ml/kg/día en el grupo de control frente a 143,5 (125-163) ml/kg/día en el grupo de intervención, $p = 0,135$] y la mediana de la ingesta energética [120 (90-142) kcal/kg/día frente a 124 (107-138) kcal/kg/día, $p = 0,276$] fueron similares en ambas cohortes. Sin embargo, la mediana de la ingesta diaria de proteínas enterales [4 (3,4-4,6) g/kg/día frente a 2,78 (2,1-3,1) g/kg/día, respectivamente, $p = 0,0001$] fue significativamente mayor en el grupo de intervención.</p> <p>+ La mediana del día en que se inició la fortificación proteica ajustable fue día 17 de vida (rango, 8-40 días) en el grupo de intervención. La mediana de la duración de la fortificación proteica ajustable fue de 21 días (rango, 14- 48 días) y la mediana de la ingesta total de proteínas fue de 38 g/kg (rango, 25,1-150,7 g/kg) durante el periodo de estudio.</p> <p>+ Las velocidades de ganancia de longitud ($p = 0,008$) y de perímetro cefálico ($p = 0,0001$) fueron significativamente mayores en el grupo de intervención.</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
<p>+ Las ingestas de proteínas no fueron medidas directamente, sino ingestas calculadas.</p> <p>+ El grupo de estudio no fue seguido en el tiempo para detectar cualquier ventaja en los 18-24 meses corregidos para el desarrollo neurológico.</p>	<p>+ El artículo tiene en cuenta la ingesta media de proteínas y energía recibida para cada uno de los grupos.</p>	<p>+ Una mayor ingesta de proteínas proporciona un mejor crecimiento sin efectos adversos, especialmente en la longitud y perímetro cefálico incluso en los bebés con ≤ 28 semanas de gestación. Sin embargo, nadie conoce la cantidad de proteína adicional y el nivel umbral de BUN que sería más eficaz y seguro para el método ajustable.</p> <p>+ Una mayor ingesta de proteínas mediante el método de fortificación proteico ajustable sin cambio de energía o volumen conduce a una mejora del crecimiento postnatal en el hospital en los bebés de muy bajo peso al nacer.</p>
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
No declara.	<ul style="list-style-type: none"> - Es importante resaltar que el protocolo de fortificación ajustable del estudio se basa en las recomendaciones y estudios posteriores realizados por Arslanoglu S, Moro GE, Ziegler EE. Quienes han sugerido ajustes a lo largo del tiempo en la fortificación ajustable y fueron quienes propusieron el método. - Hubiera sido importante lograr el análisis in vivo del contenido total de nutrientes después de la fortificación ajustable para saber el estimado real de este y no una ingesta calculada - Las unidades en las que se presentaron los datos fueron mm/día para ganancia de longitud y perímetro cefálico, razón por la cual se debió hacer la conversión a unidades que permitieran su análisis. 	

Artículo 3. Highly Concentrated Preterm Formula as an Alternative to Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Controlled Trial

Autor/Año/Revista/ País	Andrea Willeitner, Michael Anderson y Jami Lewis./ 2017/ Journal of pediatric gastroenterology and nutrition/ Estados Unidos		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio.	Objetivo (4)
Estudio clínico controlado aleatorio doble ciego	Fortificación con fórmula Infantil Vs. fortificación estándar	Unidad de cuidado intensivo neonatal	Evaluar la viabilidad clínica y la tolerancia de la fórmula concentrada para prematuros a 30 kcal/oz (CPF30) para fortificar la leche humana hasta una densidad calórica de 24 kcal/oz, en comparación con el fortificante de leche humana en polvo convencional (PHMF).
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Se obtuvo la aprobación reglamentaria de la junta de revisión institucional del Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Oklahoma y todos los participantes en el estudio dieron su consentimiento informado por escrito.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: Se consideraron para su inclusión cuando se disponía de suficiente leche materna extraída para una nutrición enteral completa y cuando la madre tenía la intención de seguir suministrando leche materna extraída durante al menos 4 semanas después de la fecha de inscripción en el estudio.</p> <p>Criterios de exclusión: Con anomalías congénitas importantes o antecedentes de enfermedades gastrointestinales.</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	El peso corporal se midió cada mañana y se calculó el aumento de peso en 24 horas cada día, se realizó el análisis de las historias clínicas electrónicas de los lactantes que hicieron parte del grupo de control histórico.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<p>1. Grupo de intervención: con fórmula concentrada para prematuros a 30 kcal/oz (con similac special care 30) para fortificar la leche humana.</p> <p>2. Grupo de control: con fortificante de leche humana en polvo convencional Similac HMF, Ross Nutrition, Abbott Park, IL</p> <p>En ambos grupos, el personal del estudio designado fortificó la leche humana hasta alcanzar una densidad calórica de 24 kcal/oz, según las instrucciones del fabricante. Si, en cualquier momento del estudio, la leche humana no estaba disponible cantidad suficiente, se sustituyó por una fórmula para prematuros (Similac Special Care 20). Aunque la fortificación a una densidad calórica de 24 kcal/oz era la norma recomendada, el médico de cabecera se permitió modificar la densidad calórica, si estaba clínicamente indicado.</p>		
Fortificador utilizado	Similac Special Care 30 con hierro y Similac HMF, Ross Nutrition, Abbott Park, IL		
Variables para las que se buscaron datos (11)	<p>Variable dependiente: Aumento de peso: g/kg/día, Aspiración gástrica residual: % de la alimentación diaria, Tratamiento con eritromicina: número de lactantes tratados, Número de días de estudio: Días NPO por cada 100 días de estudio, Ingesta energética enteral: kcal/kg/día, Ingesta energética total: incluidos los líquidos intravenosos kcal/kg/ día, Sospecha clínica de ECN: estadio 1 y Enterocolitis estadio 2, Hemocultivo positivo: (Staphylococcus aureus) (Enterococcus).</p> <p>Variable Independiente: Gestational age (wk), Birth weight (g), Day of life at study start, Enteral intake at study start (mL/kg/day), Regained birth weight at study start, APGAR 1 min, APGAR 5 min, Sex, Male, Race, Black Hispanic Native American White.</p> <p>Ingesta de leche enriquecida (ml/kg/día), Ingesta de energía de la leche enriquecida (kcal /kg/día), Ingesta de hidratos de carbono de la leche enriquecida (g/kg/día), Ingesta de proteínas de la leche enriquecida (g/kg/día), Ingesta de lípidos de la leche enriquecida, (g/kg/día)</p>		
Riesgo de sesgos (12)	Los neonatos de muy bajo peso al nacer fueron estratificados por peso al nacer y se les asignó aleatoriamente la fortificación.		
Población	Bebés prematuros que pesaban entre 500 y 1499 g.		
Tamaño de la muestra	85 bebés de los cuales 70 fueron incluidos en el estudio.		
Pruebas estadísticas	Las variables categóricas se compararon entre los grupos de fortificación mediante la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher, según el caso. Se comprobó la normalidad aproximada de las variables continuas y se analizaron con la prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney debido a la asimetría. Todos los análisis se realizaron con el software SAS (versión 9.1). Un valor P de 0,05 se consideró significativo.		

Artículo 3. Highly Concentrated Preterm Formula as an Alternative to Powdered Human Milk Fortifier: A Randomized Controlled Trial

Resultados (21)		
<p>+ Se inscribieron 85 lactantes y 70 completaron el protocolo del estudio. Las características iniciales de los grupos del estudio fueron similares, excepto en lo que respecta a la raza y el sexo. La mayoría de los lactantes empezaron a tomar el fortificante cuando toleraron una alimentación con leche humana de 120 mL/kg/día. El periodo de observación más corto fue de 1 semana y el más largo de 6 semanas</p> <p>+ No hubo diferencias significativas entre la CPF30 y la PHMF en la medida de resultado primaria, el aumento de peso diario, ni en las medidas secundarias de tolerancia a la alimentación, incluidos los residuos gástricos, el número de días sin comer y el tratamiento procinético. La ingesta calórica total y el porcentaje de energía suministrada por vía enteral y parenteral fueron similares en los dos grupos.</p> <p>+ La ingesta calórica total y el porcentaje de energía suministrada por vía enteral y parenteral fueron similares en los dos grupos.</p> <p>+ Los lactantes con un peso al nacer de 1.000 g que recibieron CPF30, experimentaron menos días NPO (nada por la boca) y una tendencia a una menor incidencia de ECN, en comparación con los que recibieron la PHMF.</p> <p>+ La cantidad de leche humana consumida fue significativamente menor en el grupo de FPC30 (40% menos).</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
- Estuvo permitida la administración de fórmula infantil cuando la leche materna no estaba disponible.	- Reportó el contenido de macronutrientes aportado por la leche humana fortificada con CPF30 y Similac HMF el cual es oportuno en términos del análisis del contenido de nutrientes de cada fortificador.	Ambos fortificantes fueron igualmente bien tolerados. Fortificar la leche humana con CPF30 es una alternativa segura y factible a la fortificante de leche humana en polvo convencional.
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
No declara. Abbott Nutrition no apoyó este estudio de ninguna manera y no participó en la concepción y realización del mismo	<ul style="list-style-type: none"> - Tiene en cuenta el costo de fortificar la leche materna por 100ml para cada tipo de fortificación en moneda estadounidense, y teniendo en cuenta los resultados (ambos igualmente bien tolerados) es importante en el momento de considerarlo como una práctica en una UCIN. - No se reporta la calibración ni el tipo de equipos de medición utilizados para la toma de los datos. - No discute el aumento (aunque no tuvo significancia) de enterocolitis entre los lactantes que tuvieron fortificación con fortificación estándar, teniendo en cuenta que querían evaluar tolerancia. - No evalúa las intolerancias tardías de la alimentación. 	

Artículo 4. Human Milk Fortification with Differing Amounts of Fortifier and Its Association with Growth and Metabolic Responses in Preterm Infants

Autor/Año/Revista/ País	Hayriye Gozde Kanmaz, Banu Mutlu, Fuat Emre Canpolat, Omer Erdeve, Serife Suna Oguz, Nurdan Uras y Ugur Dilmen/ 2013 / Journal of human lactation: official journal of International Lactation Consultant Association/ Turquía.		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
Estudio prospectivo aleatorio y controlado	Fortificación estándar	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Investigar los efectos de distintas dosis de fortificación estándar en el crecimiento a corto plazo y las respuestas metabólicas de los recién nacidos prematuros.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Este estudio fue aprobado por el comité ético local, que se encuentra en el Hospital Docente de Maternidad Zekai Tahir Burak, y se obtuvo el consentimiento de los padres para todos los bebés.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: lactantes clínicamente estables que fueron alimentados con leche materna.</p> <p>Criterios de exclusión: Se excluyeron los lactantes que presentaban anomalías congénitas importantes, enfermedades crónicas, necesidades de asistencia respiratoria o sepsis y los que recibían alimentación mixta (fórmula para prematuros/leche materna).</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	Se registró inicialmente la edad gestacional, el sexo y el peso corporal. El peso corporal se determinó diariamente utilizando balanzas electrónicas (± 10 g). Se tomó la media de al menos 2 mediciones. La longitud se midió en el momento del alta por dos medidores con una precisión de 0,1 cm utilizando una tabla de medición con cabecera fija y pie móvil. El perímetro cefálico se midió alrededor de la parte más ancha de la circunferencia occipital-frontal, dos veces por semana, con una precisión de 0,1 cm, utilizando una cinta métrica no extensible. El aumento de peso en gramos por día se calculó como la diferencia entre el peso inicial y el final, dividido por el número de días transcurridos.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<p>La fortificación se inició cuando los lactantes alcanzaron 90-100 mL/kg de alimentación enteral.</p> <p>1. Fortificación estándar (SF): recibió 1,2 g (1 cucharada) de fortificador añadido a cada 30 mL de HM.</p> <p>2. Fortificación moderada (MF): recibió 1,2 g (1 cucharada) de fortificador añadido a cada 25 mL de HM.</p> <p>3. Fortificación agresiva (AF): recibió 1,2 g (1 cucharada) de fortificador añadido a cada 20 mL de HM.</p>		
Fortificador utilizado	Eoprotin: (Milupa, Alemania)		
Variables para las que se buscaron datos (11)	<p>Variable dependiente: Medidas antropométricas: Aumento de peso diario, g/d; Aumento de peso diario, g/kg/d; Aumento semanal del perímetro cefálico, cm; Longitud al alta, cm. Análisis de laboratorio de todos los grupos: Urea1, mg/dL, mediana (IQR): niveles obtenidos antes del inicio de la fortificación. Urea2, mg/dL (SD): niveles obtenidos 14 días después de la fortificación. Urea3, mg/dL (SD): niveles obtenidos a la edad corregida de la semana gestacional 40. Ca1, mg/dL (SD): niveles obtenidos en el día 30 postnatal. Ca2, mg/dL (SD): niveles obtenidos a la edad corregida de la semana 40 de gestación. P1, mg/dL (SD): niveles obtenidos en el día 30 postnatal. P2, mg/dL (SD): niveles obtenidos a la edad corregida de la semana 40 de gestación. ALP1, U/L (SD): niveles obtenidos en el día 30 postnatal. ALP2, U/L (SD): niveles obtenidos a la edad corregida de la semana 40 de gestación.</p> <p>Variable Independiente: Características basales de los sujetos del estudio: Edad gestacional, semanas, Peso al nacer, g, Perímetro cefálico al nacer, cm, Puntuaciones de APGAR a los 5 minutos, Sexo, femenino/masculino, Día postnatal en que se alcanzó la alimentación enteral completa, Semana gestacional al inicio de la fortificación, Peso al inicio de la fortificación, g.</p>		
Riesgo de sesgos (12)	Los lactantes elegibles fueron distribuidos aleatoriamente en 3 grupos de fortificación. . Todas las mediciones antropométricas fueron realizadas por enfermeras de investigación con experiencia en cuidados neonatales y ciegas a los grupos de estudio.		
Población	Lactantes con una edad gestacional ≤ 32 semanas y un peso al nacer ≤ 1500 g.		
Tamaño de la muestra	Se inscribieron 105 lactantes prematuros, 84 de ellos completaron el estudio.		

Artículo 4. Human Milk Fortification with Differing Amounts of Fortifier and Its Association with Growth and Metabolic Responses in Preterm Infants

Pruebas estadísticas	Para el análisis estadístico se utilizó el SPSS (versión 17, SPSS Inc, Chicago, Illinois, EE.UU.). Los datos se expresaron como media \pm DE. Las diferencias en las medias de las variables se analizaron mediante pruebas paramétricas y no paramétricas, dependiendo de la distribución de las variables. Se utilizaron las pruebas de Kruskal-Wallis, U de Mann-Whitney y ANOVA de 1 vía para comparar los índices entre los grupos. Un valor $P < 0,05$ se consideró significativo.	
Resultados (21)		
<p>+ Los grupos estándar (SF), moderada (MF) y (AF) tuvieron 26, 29 y 29 lactantes, respectivamente. Los grupos fueron similares en cuanto a la edad gestacional, el peso corporal, el perímetro cefálico y la longitud al nacer, la puntuación de Apgar, la edad y el peso al inicio de la fortificación ($p > 0,05$).</p> <p>+ La alimentación completa se logró a una edad media de 12 días en el SF, 12 días en el MF y 10 días en los grupos de AF. El volumen de HM fortificada consumido fue de $155 \pm 4,6$, 154 ± 6, $156 \pm 6,9$ mL/kg/d, respectivamente, en los grupos SF, MF y AF y fue similar en los 3 grupos ($P=0,59$).</p> <p>+ El aumento de peso diario y la talla al alta no difirieron entre los grupos ($P > 0,05$; Tabla 2). Hubo una diferencia significativa en el perímetro cefálico entre los grupos ($P < 0,05$). Los aumentos semanales del perímetro cefálico fueron significativamente mayores en los grupos MF y AF que en el grupo SF.</p> <p>+ Los niveles de urea, calcio, fósforo y fosfatasa alcalina fueron similares entre los grupos.</p> <p>+ Los análisis semanales de los gases sanguíneos mostraron valores en el rango normal, y ninguno de los lactantes sufrió acidosis metabólica.</p> <p>+ No se demostró ninguna diferencia significativa en la intolerancia a la alimentación, los residuos, la distensión abdominal y la frecuencia de las deposiciones entre los grupos.</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
<p>+ La adición ciega de fortificante de leche materna sin la ventaja de conocer el contenido proteico de la leche materna que se fortifica fue una limitación del presente estudio.</p> <p>+ El efecto de la leche materna fortificada sobre la tasa de crecimiento y las respuestas metabólicas no pudo ser estudiado porque no se tenía un grupo que fuera alimentado sólo con leche materna sin fortificar para comparar.</p>	<p>+ Esta intervención hizo una toma y análisis riguroso de las respuestas metabólicas de los recién nacidos que recibieron fortificación.</p>	<p>Demostramos que el enriquecimiento ciego de leche, incluso con cantidades superiores a las recomendadas por los fabricantes no causó ningún efecto adverso medido en la respuesta metabólica de los lactantes prematuros. Las medidas antropométricas (excepto el perímetro cefálico) no fueron diferentes entre las distintas dosis de fortificación.</p>
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
<p>Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses ni recibir financiación con respecto a la investigación, la autoría y/o la publicación de este artículo.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La fortificación estándar es la más utilizada en las UCIN, debido a que no necesita tanta "mano de obra", y aunque se dice que es insuficiente, es importante lo que quiere lograr este estudio, una mayor concentración de nutrientes con el mismo tipo de fortificación. - Se logró un aumento promedio de 19 g/kg/d, el cual está dentro de lo deseado (15-20 g/kg/d) - No informa el tiempo de duración de la intervención debido quizás a que también evalúa efectos a largo plazo 	

Artículo 5. Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study.

Autor/Año/Revista/País	Laura Morlacchi, Domenica Mallardi, Maria Lorella Gianni, Paola Roggero, Orsola Amato, Pasqua Piemontese, Dario Consonni y Fabio Mosca / 2016 / Journal of Translational Medicine / Italia		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
Prospectivo de intervención	Fortificación estándar Vs. Fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes.	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Evaluar los beneficios para el crecimiento de la fortificación selectiva de la leche materna durante la estancia hospitalaria en comparación con la fortificación estándar en prematuros de muy bajo peso al nacer.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Se obtuvieron las aprobaciones del Comité de Ética y de los padres para la inscripción de los pacientes. El protocolo fue aprobado por el Comité Ético institucional de la Fondazione Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milán (número de referencia = 1093). Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de los padres de los participantes antes de la inscripción.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: edad gestacional <32 semanas, peso al nacer <1500 g y $\geq 10^{\circ}$ percentil según la tabla de crecimiento de Fenton, consumo exclusivo de leche materna durante toda la estancia en el hospital.</p> <p>Criterios de exclusión: presencia de anomalías congénitas o cromosómicas, o condiciones que interfieran con el crecimiento, como enfermedades pulmonares crónicas, trastornos neurológicos, enfermedades metabólicas, cardíacas y gastrointestinales y/o sepsis, que se definió como un cultivo de sangre positivo.</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	Las características neonatales del grupo de intervención se registraron de forma prospectiva. Edad gestacional: se basó en la última menstruación la ecografía del primer trimestre. El peso se evaluó diariamente, mientras que la longitud y el perímetro cefálico se evaluaron semanalmente. Las madres de los lactantes inscritos recogían la leche extraída en biberones estériles. Cada lunes y jueves, a las 7 de la mañana, las enfermeras mezclaban un biberón con la leche recogida durante las 24 horas anteriores utilizando un agitador de vórtice. Los análisis se realizaron dos veces por semana.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<p>1. grupo de intervención recibieron fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes (n=10): Para mejorar la tolerancia a la alimentación, el enriquecimiento específico se introdujo gradualmente durante un periodo de 3 días. El cuarto día, se prescribió la cantidad completa de enriquecimiento específico para cada macronutriente. Las madres de los lactantes inscritos recogían la leche extraída en biberones estériles. Cada lunes y jueves, a las 7 de la mañana, las enfermeras mezclaban un biberón con la leche recogida durante las 24 horas anteriores utilizando un agitador de vórtice. Para el análisis de macronutrientes se tomaron alícuotas de aproximadamente 2 ml de leche materna de cada biberón. Antes del análisis de la composición, las muestras de leche materna nativa se congelaron. Tras 24 horas, la leche descongelada se homogeneizó utilizando un homogeneizador ultrasónico (Sonicator®, Uppsala, Suecia). Los análisis se realizaron con un analizador de leche humana (Miris AB®, Uppsala, Suecia) basado en la espectroscopia de transmisión del infrarrojo medio. Para cumplir con las directrices de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) [21], los niveles objetivo de macronutrientes de la leche materna fueron los siguientes 3 g/100 ml de proteínas, 8,8 g/100 ml de hidratos de carbono y 4,4 g/100 ml de grasas. Los cálculos para el enriquecimiento objetivo se realizaron en dos pasos. En primer lugar, se evaluó el contenido de macronutrientes de la leche materna nativa. A continuación, se calcularon los niveles adicionales de proteínas, grasas e hidratos de carbono sobre la base de las recomendaciones</p> <p>2. fortificación estándar (n=10): Este grupo la leche no había sido analizada; por tanto, se asumió la composición estándar de la leche materna (proteínas 1,1 g/100 ml, hidratos de carbono 7 g/100 ml y lípidos 4,1/100 ml). Se añadió una dosis fija de fortificante a la leche materna según las instrucciones del fabricante. Al iniciar la fortificación, se utilizó toda la cantidad de fortificante.</p>		
Fortificador utilizado	<p>1. Grupo de intervención: Vita BMF, Aptamil BMF, Nidex, Aptamil PS.</p> <p>2. Grupo de control con fortificación estándar: Aptamil y FM85.</p>		

Artículo 5. Is targeted fortification of human breast milk an optimal nutrition strategy for preterm infants? An interventional study.

Variabes para las que se buscaron datos (11)	Variable dependiente: Aumento de peso semanal (gramos), Aumento semanal de la longitud (cm), Aumento semanal del perímetro cefálico (cm), Velocidad de crecimiento diaria (g/kg/día), Duración de la estancia (días) Peso al alta (gramos), Longitud al alta (cm), Perímetro cefálico al alta (cm), Variable Independiente: características al nacer: Edad gestacional (semanas), Peso (g), Longitud (cm), Perímetro cefálico (cm) Perímetro cefálico (cm)	
Riesgo de sesgos (12)	No hubo aleatorización,	
Población	Bebés nacidos entre octubre de 2014 y marzo de 2015, en la UCIN de la Clínica Mangiagalli de Milán, Italia.	
Tamaño de la muestra	58 bebés nacidos, 39 lactantes elegibles, 29 excluidos, 10 bebés inscritos en el grupo de intervención.	
Pruebas estadísticas	Para el análisis, las diferencias entre grupos en los parámetros de crecimiento y la velocidad de crecimiento diaria se evaluaron mediante la prueba U de Mann-Whitney. El análisis estadístico se realizó con el programa informático SPSS versión 20 (Inc, Chicago, IL).	
Resultados (21)		
+ Se incluyeron 10 lactantes prematuros (peso al nacer 1223 ± 195 g; edad gestacional de $29,1 \pm 1,03$ semanas) y se analizaron 118 muestras de leche conjunta. + Se añadieron a la leche $1,4 \pm 0,1$ g de proteínas, $2,3 \pm 0,5$ g de hidratos de carbono y $0,3 \pm 0,1$ g de grasa por 100 ml. + Los valores de osmolalidad después de la fortificación de destino estaban dentro de los límites recomendados (376 ± 66 mOsm/kg). + El aumento de peso semanal ($205,5$ g; IC del 95 %: 177-233 frente a 155 g; IC del 95 %: 132-178; $p = 0,025$) y las tasas de crecimiento diarias ($15,7$ g/kg/día; IC del 95 %: 14,5-16,9 frente a $12,3$ g/kg/día; IC del 95 %: 10,7-13,9; $p = 0,005$) fueron mayores en los lactantes que recibieron la fortificación selectiva que en los que recibieron la fortificación estandarizada. + Los lactantes que recibieron leche fortificada selectiva consumieron volúmenes similares a los de los lactantes del grupo de fortificación estandarizada ($148 \pm 4,5$ frente a 146 ± 4 ml/kg/día). No se observaron signos de intolerancia gastrointestinal o metabólica.		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
+ Número relativamente pequeño de lactantes inscritos. + Se necesitan más estudios controlados aleatorios para confirmar los resultados y explorar mejor la eficacia y la seguridad del enriquecimiento selectivo en el crecimiento a largo plazo, con especial atención a los lactantes con mayor riesgo de retraso del crecimiento postnatal, como los lactantes con menor peso al nacer y/o afectados por comorbilidades.	+ El efecto de la fortificación dirigida se evaluó durante toda la estancia hospitalaria, lo que permite obtener más información sobre la seguridad y los beneficios prolongados de la fortificación dirigida en el crecimiento de los bebés prematuros con MBPN. + Tuvo en cuenta la variación del contenido de macronutrientes en la leche materna, la cual se midió antes y después de la fortificación dirigida y es importante porque permite comprobar si el método logra cubrir esa variabilidad de la composición de la leche.	+ La fortificación dirigida o selectiva parece promover el crecimiento en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso sin ningún efecto perjudicial. + esta estrategia de fortificación promueve un adecuado de peso de los niños prematuros durante su estancia en el hospital.
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
Los autores declaran que no tienen intereses contrapuestos. No se recibió ninguna ayuda económica para la investigación o la autoría de este artículo.	- Los lactantes afectados por comorbilidades (expresadas estas durante el estudio) no fueron excluidos, es importante pues los demás estudios excluyen esta población y lo normal es que un recién nacido de MBPN las presente. - Describió muy detalladamente el protocolo de recolección de la leche materna, que se hace con la mamá y posteriormente como la fortifican. Punto muy importante en cuanto a las buenas prácticas de manipulación de dicho fluido. - Tiene en cuenta la tolerancia metabólica, hay mayor facilidad de medir estos parámetros por el tamaño de la muestra. - El periodo de intervención es uno de los más largos de los incluidos en esta revisión de literatura. - Como ya se mencionó, el tamaño de la muestra fue muy pequeña, razón por la cual los resultados requieren de un mayor cuidado al tomarlos como referencia y llevarlos a la práctica clínica actual.	

Artículo 6. Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial

Autor/Año/Revista/País	Ozgul Bulut, MD; Asuman Coban ; Ozan Uzunhan, MD ; y Zeynep Ince / 2019 / Nutrition in Clinical Practice		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
Ensayo clínico aleatorio prospectivo	Fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes Vs. Fortificación individualizada ajustable	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Comparar los efectos de dos métodos diferentes de enriquecimiento proteico individualizado de la leche materna en el crecimiento temprano de los lactantes prematuros de muy bajo peso al nacer.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Este estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de Estambul, nº 759/2013 el 06 de junio de 2013. 06, 2013. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los padres tras una explicación detallada de los objetivos y el protocolo del estudio. Este ensayo fue registrado bajo ClinicalTrials.gov identificador no. NCT03324126.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: no reporta.</p> <p>Criterios de exclusión: cualquier anomalía congénita, enfermedad metabólica, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar moderada-grave, y alimentación con fórmula o fórmula más leche materna.</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	Se realizaron mediciones antropométricas en ambos grupos semanalmente durante 4 semanas para comparar su crecimiento. El peso se evaluó diariamente utilizando balanzas electrónicas. La longitud se midió semanalmente utilizando una tabla de medición con cabecera fija y piecero móvil. El perímetro cefálico se midió semanalmente con una cinta de papel no extensible. El aumento de peso en g/d se calculó como la diferencia entre el peso inicial y el final, dividido por el número de días transcurridos, y en g/kg/d dividiendo el aumento en g/d por el peso medio durante el periodo de observación. Los datos de laboratorio se recogieron semanalmente.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<p>1. fortificación selectiva o dirigida: La leche materna se analizó diariamente. Cada madre almacenó la leche fresca extraída desde las 10:00 de la mañana de cada día hasta las 8:00 de la mañana del día siguiente en un refrigerador (4°C). Las muestras obtenidas en cada extracción se colocaron en diferentes bolsas de almacenamiento. Las madres llevaban la leche al hospital todos los días a las 9:00-9:30 de la mañana. La leche de cada madre se agrupó y se tomaron cantidades de 2 ml para su análisis utilizando jeringas estériles. El resto de la leche se colocó en bolsas de almacenamiento marcadas con el nombre del lactante y la fecha y se almacenó en un refrigerador. La leche en los niveles determinados para cada lactante en función de sus necesidades nutricionales diarias se colocó en recipientes de vidrio y se añadió un fortificante para la leche materna (4 unidades de Eoprotin por cada 100 mL). La leche fortificada se almacenó en un frigorífico hasta la alimentación. Se utilizó un analizador de leche Ahuman (un espectrofotómetro de infrarrojo medio; Miris, Uppsala, Suecia) se utilizó para medir los niveles de macromoléculas en la leche materna. El analizador requiere 1 2 mL de leche para proporcionar datos sobre proteínas, grasas, lactosa y sustancias sólidas totales.³¹ Cuando la ingesta de proteínas era <4,5 g/kg/d en el grupo de enriquecimiento proteico objetivo, se administró un suplemento proteico adicional (Protifar, Nutricia, Fulda, Alemania) para mantener la ingesta proteica objetivo en 4,5 g/kg/d</p> <p>2. fortificación proteica ajustable: Cuando fue necesario, se administró 1 unidad de suplemento proteico adicional (que aportaba 2,2 g de proteínas; Protifar, Nutricia) a lo largo del ensayo. Los valores de BUN se midieron semanalmente, y a niveles de 5 mg/dL, la ingesta de proteínas se consideró suficiente. A niveles <5 mg/dL, se administraron proteínas adicionales para alcanzar una cantidad máxima estimada de 4,5 g/kg/d</p>		
Fortificador utilizado	<p>1. Fortificación selectiva o dirigida a macronutrientes: (Aptamil Eoprotin, Milupa, Fulda, Alemania) (Eoprotin). (Protifar, Nutricia, Fulda, Alemania)</p> <p>2. Fortificación proteica ajustable: Protifar, Nutricia</p>		

Artículo 6. Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial

Variabes para las que se buscaron datos (11)	<p>Variable dependiente: Evaluación del crecimiento: incluyó la medición del aumento de peso diario (g/d y g/kg/d) y el incremento semanal del perímetro cefálico (mm) y la longitud (cm). El aumento de peso en g/d se calculó como la diferencia entre el peso inicial y el final, dividido por el número de días transcurridos, y en g/kg/d dividiendo el aumento en g/d por el peso medio durante el periodo de observación.</p> <p>- El estado de crecimiento se evaluó mediante la determinación de las puntuaciones z y el índice de restricción del crecimiento extrauterino (EUGR) al final del estudio de la población total. Las puntuaciones z de crecimiento se calcularon en el momento del nacimiento, al inicio del estudio y al final del mismo mediante el método LMS, basado en las tablas de crecimiento de Fenton. La EUGR se definió como una disminución de >1 puntuación z (EUGR grave >2) en el peso entre el nacimiento. BUN, urea, creatinina, y albúmina.</p> <p>Variable Independiente: Características demográficas, hora de inicio de la nutrición enteral (día), el volumen medio de nutrición enteral (mL/kg/d) y las cantidades acumuladas de proteínas (g), grasas (g), hidratos de carbono (g) y energía (kcal) recibidas antes del inicio del ensayo para cada lactante.</p>	
Riesgo de sesgos (12)	<p>Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en 2 grupos según el método de enriquecimiento de la leche materna. Todas las medidas antropométricas fueron tomadas por enfermeras que no conocían el estudio.</p> <p>No fue posible cegar a los investigadores en cuanto a la asignación del grupo de estudio, pero los cuidadores responsables del cuidado y la alimentación de los lactantes no participaron en la investigación.</p>	
Población	<p>Bebés prematuros de <32 semanas de edad gestacional que fueron hospitalizados en UCIN entre septiembre de 2013 y febrero de 2014</p>	
Tamaño de la muestra	<p>49 bebés. Se excluyeron 10 bebés prematuros y 7 murieron antes de finalizar el estudio, por lo que la población final del estudio fue de 32 bebés prematuros (16 mujeres [50%] y 16 hombres [50%]).</p>	
Pruebas estadísticas	<p>Se utilizó el software estadístico Number Cruncher Statistical System 2007 con Power Analysis and Sample Size 2008 (NCSS, Kaysville, Utah, EE.UU.). Se utilizó la prueba χ^2 de Pearson, la prueba de corrección de continuidad de Yates y la prueba exacta de Fisher para comparar los datos cualitativos. Se empleó la prueba t de Student para las comparaciones entre grupos de parámetros numéricos distribuidos normalmente, y la prueba U de Mann-Whitney para las comparaciones entre grupos de parámetros no distribuidos normalmente, y la prueba de rangos con signo de Wilcoxon para las comparaciones entre grupos de variables cuantitativas no distribuidas normalmente. Se consideró que un valor $P < 0,05$ reflejaba significación</p>	
Resultados (21)		
<p>+ No hubo diferencias significativas entre las características demográficas iniciales, las medidas antropométricas de referencia y sus puntuaciones z, los tiempos de inicio de la nutrición enteral (días postnatales), los volúmenes totales de nutrición enteral (mL/kg/d) y el tiempo hasta la alimentación enteral completa (días) entre los grupos de fortificación dirigida y ajustable.</p> <p>+ Los resultados clínicos (síndrome de dificultad respiratoria, sepsis de aparición tardía, días de ventilación, displasia broncopulmonar leve, retinopatía del prematuro [estadio 1-2], hemorragia intracraneal [estadio 1-2], conducto arterioso persistente que requiere tratamiento) fueron similares entre los grupos de fortificación dirigida y ajustable.</p> <p>+ La ingesta diaria total media de proteínas en el grupo de enriquecimiento proteico dirigido fue significativamente mayor que la del grupo de enriquecimiento ajustable ($P = 0,001$); sin embargo, no hubo diferencias significativas en ningún otro macronutriente ni en la ingesta de energía entre los dos grupos.</p> <p>+ Los aumentos de peso diarios (g/d y g/kg/d; media \pm SD) fueron $25,7 \pm 3,9$ frente a $22,2 \pm 6,4$ g/d ($P = 0,048$) y $23,1 \pm 4,3$ frente a $18,7 \pm 4,3$ g/kg/d ($P = 0,014$).</p> <p>+ El aumento semanal del perímetro cefálico fue de $9,8 \pm 1,5$ frente a $8,4 \pm 2,1$ mm/semana ($P = 0,040$).</p> <p>+ El aumento de peso medio diario y el incremento semanal del perímetro cefálico de la cabeza fueron mayores en el grupo de enriquecimiento selectivo que en el grupo de enriquecimiento ajustable, pero no hubo diferencias significativas en el aumento semanal de la longitud entre los dos grupos.</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
Tamaño de la muestra significativamente pequeño	La fortificación dirigida se hizo en función de los análisis diarios, siendo esto muy importante pues se tuvo en cuenta la variabilidad diaria para así	El enriquecimiento proteico individualizado mediante el método dirigido para los bebés prematuros de muy bajo peso al nacer tuvo efectos más positivos en el crecimiento

Artículo 6. Effects of Targeted Versus Adjustable Protein Fortification of Breast Milk on Early Growth in Very Low-Birth-Weight Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial

	mismo ajustarla, a diferencia de otros estudios que analizan leche materna cada 3 días.	a corto plazo en comparación con el método de fortificación ajustable.
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
Conflictos de intereses: Ninguno declarado. El ensayo fue financiado por la Universidad de Estambul. Fundación de Proyectos de Investigación Científica	- La muestra significativamente pequeña pudo haber permitido que se realizaran intervenciones más rigurosas y específicas como el poder analizar todos los días la composición leche materna	

Artículo 7. Human milk feeding supports adequate growth in infants \leq 1250 grams birth weight

Autor/Año/Revista/País	Amy B Hair, Keli M Hawthorne, Katherine E Chetta y Steven A Abrams / 2013 / BMC Research Notes / Estados Unidos.		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
Estudio de cohorte prospectivo de un solo centro	Fortificación estándar	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Evaluar las velocidades de crecimiento y la incidencia de la restricción del crecimiento extrauterino en lactantes de \leq 1250 g de peso al nacer que recibieron una dieta exclusiva a base de leche humana con un avance temprano y rápido de la fortificación utilizando un fortificante derivado de la leche humana de un donante.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Baylor de Medicina Baylor y Hospitales Afiliados, el consentimiento fue consentimiento para este estudio observacional. Se registró en clinicaltrials.gov (reg. # NCT01204983).		
Criterios de elegibilidad (6)	Criterios de inclusión: bebés prematuros <37 semanas de gestación, con un peso corporal \leq 1250 g, ingresados en las 48 horas siguientes al nacimiento, recibir una dieta exclusiva a base de leche humana, y lograr de la alimentación enteral completa a las 4 semanas de edad. Criterios de exclusión: Si murieron en la primera semana de vida y los que presentaban anomalías congénitas importantes		
Proceso de recopilación de datos (10)	Se recogieron datos de forma prospectiva de crecimiento y nutrición utilizando definiciones y variables definidas previamente en el estudio.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	Solo 1 grupo alimentado con un fortificante derivado de la leche de donante: Los lactantes recibieron leche materna complementada con leche humana de donante pasteurizada cuando la leche materna no estaba disponible. La leche humana se fortificó con el fortificante derivado de la leche humana de donante pasteurizada, Prolact+H2MF® (Prolacta Bioscience, Industry, CA [16]). La fortificación de la leche humana se realizó a 60 ml/kg/d (HMF 60) para proporcionar 4 kilocalorías adicionales por onza (kcal/oz), lo que equivale a 0,14 kilocalorías adicionales por gramo (kcal/g), y luego 6 kcal/oz adicionales (0,21 kcal/g) a 100 a 120 ml/kg/día. Aunque no es una práctica rutinaria, trece lactantes (13%) recibieron un suplemento adicional secundario a un fallo grave de crecimiento: 5 recibieron leche humana de donante que tenía 22 kcal/oz (0,73 kcal/g), 3 recibieron leche humana extraída de la madre del lactante		
Fortificador utilizado	Prolact+H2MF® (Prolacta Bioscience, Industry, CA).		
Variables (11)	Variables dependientes: Aumento de peso, g/kg/d, Longitud, cm/semana, Perímetro cefálico, cm/semana, Días para recuperar el peso al nacer, Días para la alimentación completa, Días para la fortificación de la alimentación, Volumen al que se fortificó la alimentación, ml/kg/d, Días de nutrición parenteral, Transición a productos bovinos, semanas PMA 36 ± 1.5 , Enterocolitis necrotizante Médica, n (%), Quirúrgica, Perforación intestinal espontánea, Sepsis de aparición tardía, n, Conducto arterioso persistente, n, Sin Hiv, n (%), Hiv: Grado III o IV, n, Displasia broncopulmonar, n (%), Peso al alta, g, Duración de la estancia, d, Edad posmenstrual al alta, semanas, PEG al nacer, n (%), PEG al alta o 40 semanas PMA. Variables Independientes: Número de días hasta la alimentación completa: tolerando una alimentación fortificada de 140 ml/kg/d, Días de nutrición parenteral total, Enterocolitis necrotizante, Perforación intestinal espontánea, Sepsis de aparición tardía, Íleo asociado a la sepsis, Conducto arterioso persistente, Displasia broncopulmonar: dependencia de oxígeno a las 36 semanas de AMPA, Peso al nacer, g, Edad gestacional, semanas, Hombre, Raza: blanca, negra, hispana, otra, Longitud al nacer, cm, Perímetro cefálico al nacer, cm, APGAR 5 minutos, Innato, n, Esteroides prenatales, n.		
Riesgo de sesgos (12)	El protocolo de alimentación se mantuvo durante todo el periodo de estudio y fue guiado dos veces por semana por un dietista neonatal. El hospital tiene un área de preparación de leche humana con técnicos dedicados al banco de leche que siguen los protocolos basados en la evidencia y las normas de la Asociación Dietética Americana específicas para la recogida, el transporte, el almacenamiento, la preparación y el enriquecimiento de la leche.		

Artículo 7. Human milk feeding supports adequate growth in infants \leq 1250 grams birth weight

Población	lactantes \leq 1250 gramos de peso al nacer.	
Tamaño de la muestra	124 niños, 104 incluidos y 20 excluidos	
Pruebas estadísticas	Se utilizó la prueba t emparejada para comparar los percentiles de nacimiento y de alta de los lactantes y el análisis de regresión para comparar las relaciones entre las velocidades de crecimiento y el cambio en estos percentiles. Además, las comparaciones entre la cohorte y las cohortes anteriores alimentadas con leche humana se realizaron como sigue: Prueba de Kruskal-Wallis para los resultados cuantitativos basales, prueba de chi-cuadrado para los resultados cualitativos basales, método de Kaplan-Meier con prueba de rango logarítmico y la prueba de Kruskal-Wallis con comparaciones por pares mediante la prueba LSD de Fisher. La significación estadística se definió como $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el programa SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL). Todos los datos son la media \pm la desviación estándar, a menos que se indique lo contrario.	
Resultados (21)		
<p>+ Se evaluaron consecutivamente 104 lactantes con una edad gestacional media de $27,6 \pm 2,0$ semanas y un peso corporal de 913 ± 181 g (media \pm desviación estándar).</p> <p>+ El aumento de peso medio fue de $24,8 \pm 5,4$ g/kg/d, lo que superó el objetivo de crecimiento estándar de 15 g/kg/d, El aumento medio de longitud fue de $0,99 \pm 0,23$ cm/semana, lo que cumplió el objetivo de 1,0 cm/semana y el 50% de los lactantes tuvieron una velocidad de longitud superior a este objetivo y una circunferencia de la cabeza $0,72 \pm 0,14$ cm/semana.</p> <p>+ La velocidad del peso desde el nacimiento de peso desde el nacimiento hasta el alta se vio significativamente afectada por el día de fortificación de la alimentación ($p = 0,005$)</p> <p>+ Hubo 3 casos de ECN médica y 1 caso de ECN quirúrgica.</p> <p>+ 22 lactantes (21%) eran pequeños para la edad gestacional al nacer.</p> <p>+ En total, 45 lactantes (43%) tenían un retraso del crecimiento extrauterino.</p> <p>+ El peso se vio afectado por el día de la fortificación ($p = 0,005$) y el día de la alimentación completa ($p = 0,02$).</p> <p>+ La cohorte de estudio tuvo un crecimiento significativamente mayor crecimiento en peso y longitud en comparación con cohortes anteriores alimentadas exclusivamente con leche humana.</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
Solo se evaluaron los lactantes que pudieron lograr una alimentación completa y, por lo tanto, se excluyó un pequeño número de lactantes. Esa exclusión pudo haber dado lugar a una población de estudio que puede haber tenido una menor gravedad de la enfermedad.	Uno de los puntos fuertes de este estudio fue que los bebés fueron alimentados con un protocolo de alimentación estandarizado según su tolerancia, utilizando la misma dieta definida de una dieta exclusiva a base de leche humana con un fortificante derivado de la leche humana de donante y los resultados de crecimiento en términos de ganancia de peso son uno de los más altos.	Un protocolo de alimentación para lactantes \leq 1250 g de peso corporal que proporciona una dieta exclusiva a base de leche humana con un temprano y un rápido avance de la fortificación conduce a un crecimiento que cumple con los estándares previstos con una baja tasa de restricción del crecimiento extrauterino. de crecimiento extrauterino. Puede considerarse la aplicación de políticas nutricionales coherentes con este enfoque para esta población.

Artículo 7. Human milk feeding supports adequate growth in infants \leq 1250 grams birth weight

Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones
Los autores declararon no tener conflictos de interés.	<ul style="list-style-type: none"> - Una limitación es la naturaleza del estudio, en donde la comparación se realizó con los estándares históricos de crecimiento y con cohortes anteriores alimentadas con leche humana. - Se procuró siempre que los lactantes alcanzaran un mínimo de 15 g/kg/d de ganancia de peso, si esto no sucedía se avanzaba rápidamente en la fortificación. - Describe muy bien los tratamientos adicionales que recibieron los lactantes y si estos pudieron o no influir en la ganancia de peso, por ejemplo, si recibieron insulina, si recibieron suplementación adicional y la razón, enfermedades desarrolladas y su tratamiento.

Artículo 8. Routine versus Selective Fortification of Human Milk with Powdered Human Milk Fortifiers in Very Low Birth Weight (VLBW) Preterm Infants: A Retrospective Pre-Post Cohort Study.

Autor/Año/Revista/País	Gopal Agrawal, Sanjay Wazir, Surender Kumar, Bir Singh Yadav, y Manish Balde / 2019 / Journal of Tropical Pediatrics / India		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
Estudio retrospectivo de cohorte pre-post en un solo centro	Fortificación estándar	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Mostrar los efectos de la fortificación rutinaria frente a la selectiva de la leche humana sobre el crecimiento a corto plazo y los parámetros metabólicos.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética institucional no mencionan cual.		
Criterios de elegibilidad (6)	Criterios de inclusión: bebés prematuros de 32 semanas de gestación y 1500 g de peso Criterios de exclusión: anomalías congénitas.		
Proceso de recopilación de datos (10)	El peso se anotó diariamente (usando una báscula de incubadora para bebés o un pesaje electrónico escala, 65 g). Circunferencia de la cabeza (usando una cinta elástica, más cercana a 0,1 cm) y la longitud (utilizando Infantómetro estandarizado, el más cercano a 0,5 cm) fueron anotados semanalmente. El monitoreo bioquímico fue tomado quincenalmente.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<ul style="list-style-type: none"> - Fortificación rutinaria: el fortificador de leche materna se añadía de forma rutinaria una vez que la alimentación alcanzaba los 100 ml/kg/día, independientemente de la tasa de aumento de peso. - Fortificación selectiva: el volumen de alimento se optimizó gradualmente hasta 180-200 ml/kg/día. Si el aumento de peso estaba por debajo del umbral esperado (<10 g/kg/día), se consideraba la fortificación. 		
Fortificador utilizado	1. Grupo con fortificación rutinaria estándar: PreNAN HMF Nestle Nunspreet, Países Bajos 2. Grupo con fortificación selectiva (se seleccionaba según la ganancia de peso quien recibía fortificación): Pre NAN HMF Nestle Nunspreet, Países Bajos		
VARIABLES para las que se buscaron datos (11)	Variable dependiente: Resultados primarios: Tasa de aumento de peso: g/kg/día, Tasa de ganancia de circunferencia occipitofrontal (OFC): cm/semana, Tasa de aumento de longitud: cm/semana. Resultados secundarios: Sodio: más bajo, meq/l, Calcio: más bajo, mg/dl, Fósforo: más bajo, mg/dl, Fosfatasa alcalina: más alta, IU/l, Hemoglobina: más baja, g/dl, Intolerancia alimentaria: n (%), definida como la retención de alimento por síntomas o signos abdominales durante >12 h, ECN: n (%), ECN en cualquier fase, Sepsis con cultivo positivo: n (%), conducto arterioso persistente (PDA): n (%), Cualquier hemorragia intraventricular (IVH): n (%), Displasia broncopulmonar (DBP): n (%), Duración de la estancia hospitalaria: días. Variable Independiente: Edad gestacional: semanas, Peso al nacer: gramos, APGAR: Puntuación de APGAR a los 5 minutos, Inicio de la alimentación oral: días, Tiempo para alcanzar la alimentación completa: día de la ingesta enteral de al menos 150 ml/kg/día durante al menos 48 hrs, días Volumen de alimentación al que se añadió el fortificante: ml/kg/día.		
Riesgo de sesgos (12)	No hubo aleatorización		
Población	bebés prematuros de 32 semanas de gestación y 1500 g de peso		
Tamaño de la muestra	Durante el período de estudio, se inscribieron 52 recién nacidos, de los cuales 1 fue excluido. N=51		
Pruebas estadísticas	Para las variables categóricas se utilizó la prueba de chi-cuadrado de Pearson y la prueba exacta de Fisher. se utilizaron para las variables numéricas variables numéricas de distribución normal se compararon mediante la prueba T emparejada y la prueba U de Mann-Whitney. prueba T emparejada y la prueba U de Mann-Whitney se aplicó para datos asimétricos. El nivel de significación se fijó en 0,05. Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS 21 (IBM-SPSS, Chicago, IL, EE.UU.). para el análisis de los datos. En vista de la falta de datos previos no se pudo calcular el tamaño de la muestra.		

Artículo 8. Routine versus Selective Fortification of Human Milk with Powdered Human Milk Fortifiers in Very Low Birth Weight (VLBW) Preterm Infants: A Retrospective Pre–Post Cohort Study.

Resultados (21)		
<p>+ Durante el período de estudio, se inscribieron 52 recién nacidos, de los cuales 1 recién nacido con malformación mayor fue excluido. Edad gestacional media (rutina: 29,5 semanas versus selectiva: 29,9 semanas, $p = 0,5$) y mediana de nacimiento-peso (de rutina: 1230 g frente a selectivo: 1202 g, $p = 0,4$) fueron comparables.</p> <p>+La tasa media de aumento de peso (g/kg/día) en el grupo de fortificación rutinaria [10,8 (3.3, 17.1)] fue comparable a la del grupo de fortificación selectiva [8,4 (0, 14,2), $p \leq 0,6$].</p> <p>+ El fósforo sérico mostró un valor significativamente mayor (5,9 frente a 4,8, $p \leq 0,03$), mientras que el resto de los parámetros metabólicos mostraron una tendencia hacia un resultado favorable en el grupo de fortificación selectiva.</p> <p>+ Los resultados adversos mostraron una tendencia a la disminución de la intolerancia al alimento, la enterocolitis necrotizante y la sepsis en el grupo de fortificación selectiva, aunque estadísticamente no significativo.</p>		
Limitaciones (25) Fortalezas	Fortalezas	Conclusiones (26)
<p>El tamaño de la muestra era demasiado pequeño para determinar resultados adversos como como la intolerancia a la alimentación o la enterocolitis necrotizante y esa fue una característica que se tuvo en cuenta en esta revisión de literatura.</p> <p>El ser un estudio retrospectivo, tiene sus conocidas limitaciones metodológicas.</p>	<p>Desarrolla una nueva estrategia de enriquecimiento en los países en desarrollo. El costo es un factor limitante importante en el uso del fortificante, puede utilizarse selectivamente en los bebés prematuros que no tienen ganancia de peso adecuada, en lugar de en todos los bebés prematuros.</p>	<p>+ La fortificación selectiva tuvo una tasa de crecimiento comparable y mostró una tendencia hacia mejores parámetros metabólicos y menos resultados adversos en comparación con La fortificación rutinaria de leche materna.</p> <p>+ Es necesario llevar a cabo un estudio más amplio y adecuadamente diseñado para identificar el candidato ideal para La fortificación en los bebés prematuros en los países en desarrollo con recursos limitados.</p>
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
No declara.	<p>- Es interesante la mirada que da este estudio la cual sugiere que no todos los recién nacidos necesitan la fortificación (OMS) si no solamente los que presentan una ganancia de peso inadecuada, y de esta manera poder maximizar los recursos con los que cuentan principalmente los países bajos, estaría en discusión factores como el neurodesarrollo y si la ganancia de peso es lo más importante</p>	

Artículo 9. Comparison of the Effect of Three Different Fortification Methods on Growth of Very Low Birth Weight Infants.

Autor/Año/Journal/País	Gu` İsu`m Kadiog` İlu Sximsxek, Evrim Alyamac, Dizdar, Sema Arayıcı, Fuat Emre Canpolat, Fatma Nur Sarı, Nurdan Urasx, and Serife Suna Oguz / 2019 / BREASTFEEDING MEDICINE / Turquía		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
estudio prospectivo, aleatorio y controlado	Fortificación estándar, fortificación individualizada ajustable y fortificación selectiva o dirigida	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Comparar los efectos de los métodos de fortificación ajustable (AF), fortificación dirigida (TF) y fortificación estándar (SF) en el crecimiento temprano de los lactantes de muy bajo peso al nacer.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Local/Junta de Revisión Institucional, y se obtuvo el consentimiento informado de los padres. de los padres.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: bebés clínicamente estables con peso al nacer <1.500 g y edad gestacional <32 semanas que fueron alimentados únicamente con leche humana</p> <p>Criterios de exclusión: lactantes con anomalías congénitas significativas respiratoria, sepsis, y los que fueron sometidos a cirugía cardíaca e intestinal, o cirugía cardíaca e intestinal, o que recibían alimentación mixta (fórmula prematura/leche materna) fueron excluidos</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	El peso corporal se midió diariamente utilizando balanzas electrónicas (-10 g). De media, se realizaron al menos dos mediciones. La longitud se midió cada semana en dos medidas con una precisión de 0,1 cm utilizando una tabla de medición con una cabecera fija y una tabla de pies móvil. La circunferencia de la cabeza se midió alrededor de la parte más ancha de la circunferencia frontal occipital, dos veces por semana, con una precisión de 0,1 cm, utilizando una cinta métrica no extensible.		
Grupos que se compararon e intervención realizadas	<p>En el grupo 1 (SF), se añadió 1 g (1 cucharada) de HMF Eoprotin (Milupa) en cada 25 ml de leche. Los lactantes del grupo SF recibieron leche fortificada con leche humana (HMF) en la cantidad estándar (2,3 g/100mL de HM). El HMF aportó 0,8 g de proteínas y 10 calorías por cada 100mL de leche materna.</p> <p>En el Grupo 2 (AF), los lactantes también fueron alimentados con un régimen de SF al principio. La AF se basó en los niveles de BUN analizados dos veces por semana y se realizó de acuerdo con el estudio de Arslanoglu et al. Se añadió un suplemento proteico (suplemento proteico Milupa Aptamil) a laHM de acuerdo con los resultados de BUN. La fortificación comenzó en el nivel 0 (0,8 g de proteína/100 mL) y se redujo un nivel cuando el nivel de BUN era >14 mg/dL o se aumentó un nivel cuando el BUN era <9 mg/dL.</p> <p>En el Grupo 3 (TF), se realizaron análisis de la leche materna en dos días diferentes de la semana por la mañana a partir de lotes recogidos por las madres para medir el contenido de proteínas de la leche materna de cada lactante. Se descongelaron las muestras de leche recogidas y congeladas por las madres durante 24-72 horas. Se utilizó una alícuota de 1,5 mL de cada lote de leche materna descongelada para análisis de macronutrientes. Las muestras de leche descongelada se homogeneizaron utilizando un homogeneizador ultrasónico (Sonicator, Uppsala, Suecia) y se analizaron utilizando un HMA (Miris, Uppsala, Suecia). Se añadió una cantidad adecuada de suplemento proteico justo antes de consumir la leche para alcanzar los objetivos de ingesta proteica que necesita el lactante. Los niveles de proteínas adicionales fueron calculados por la European Society for Pediatric Gastroenterología, Hepatología y Nutrición (ESPGHAN). El objetivo era alcanzar una ingesta diaria de proteínas de 3,5-4,5 g/kg.</p>		
Fortificador utilizado	Eoprotin (Milupa) y Milupa Aptamil		
VARIABLES PARA LAS QUE SE BUSCARON DATOS (11)	<p>VARIABLES DEPENDIENTES: Aumento de peso diario: [g/(kg/d)], Tasa de perímetro cefálico: (mm/día), Tasa de longitud: (mm/día), Los resultados y las medidas se expresan en forma de percentiles. Los percentiles se clasificaron según las curvas percentiles internacionales (FENTON).</p> <p>VARIABLES INDEPENDIENTES: Edad gestacional: semanas, Peso al nacer: g, Edad: en el momento de la aleatorización, Perímetro cefálico: cm, Longitud: cm, Sexo: (masculino), n (%), Cesárea: n (%), Síndrome de dificultad respiratoria: n (%), conducto arterioso persistente: n (%), Sepsis clínica, n (%), ECN, n (%), retinopathy of prematurity: n (%), Osteopenia, n (%), broncodisplacia pulmonar, n (%)</p>		

Artículo 9. Comparison of the Effect of Three Different Fortification Methods on Growth of Very Low Birth Weight Infants.

Riesgo de sesgos (12)	Se distribuyeron aleatoriamente en tres grupos, con 20 lactantes en cada uno de los 3 grupos. Todas las mediciones fueron realizadas por enfermeras capacitadas; todas las enfermeras tenían experiencia en la atención neonatal y no conocían los grupos del estudio.	
Población	Bebés con peso al nacer <1.500 g y edad gestacional 32 semanas	
Tamaño de la muestra	76 lactantes prematuros fueron elegibles para el estudio. Sesenta lactantes fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos. Dieciséis lactantes fueron excluidos debido al traslado a otros hospitales y a la falta de datos de seguimiento.	
Pruebas estadísticas	Los datos se analizaron con la versión 21 del SPSS. Los datos se expresan como mediana (rango intercuartil). Todos los análisis se analizaron con pruebas no paramétricas debido al bajo número de pacientes en los grupos. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para para comparar las variables continuas entre los grupos, y la prueba de chisquare para analizar las diferencias en las variables categóricas.	
Resultados (21)		
<p>+ Un total de 60 recién nacidos prematuros fueron distribuidos aleatoriamente en tres grupos, con 20 bebés en cada grupo (SF, AF y TF).</p> <p>+ Las características iniciales de los grupos eran similares en cuanto a edad gestacional, el peso corporal, el perímetro cefálico y la de la cabeza y la longitud al nacer, las puntuaciones de Apgar, la morbilidad de los prematuros y la edad de al azar.</p> <p>+ Al cabo de 4 semanas, el aumento de peso diario medio de los de los lactantes era similar en los grupos de AF [23,5 g/(kg/d)] y TF 25,5 g/(kg/d)] y significativamente mayor en ambos grupos que en grupo SF [12 g/(kg/d)] (grupo AF frente a grupo SF, $p < 0,001$ y grupo TF frente al grupo SF, $p < 0,001$). Al cabo de 4 semanas, se observó una mejora significativa en los grupos percentiles de peso y perímetro cefálico se observó en los grupos AF y TF.</p> <p>+ El peso, el perímetro cefálico y la longitud se compararon en los tres grupos con respecto al percentil. Se observó una mejora significativa en los grupos de percentiles de peso y perímetro cefálico en AF y TF.</p> <p>+ En el grupo SF se detectó un descenso significativo en los grupos de percentiles de peso, perímetro cefálico y longitud.</p> <p>la mediana de la ingesta diaria de proteínas fue de 3,6 g/(kg\$d) en los grupos SF, 4,3 g/(kg\$d) en AF y 4,5 g/(kg\$d) en TF y la ingesta de energía fue de 128 kcal/(kg\$d) en el SF, 131 kcal/(kg\$d) en la AF y 133 kcal/(kg\$d) en los grupos TF. La ingesta diaria de proteínas y energía de proteínas y energía en los grupos de AF y TF fueron significativamente superiores a las del grupo SF (SF frente a AF, $p < 0,001$ y SF frente a TF, $p < 0,001$).</p> <p>+ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos entre los grupos de AF y TF en cuanto a los efectos sobre el crecimiento postnatal. No hubo diferencias entre los grupos en cuanto a la intolerancia a la alimentación y los análisis de sangre semanales.</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
No se evaluó el efecto de los métodos de fortificación a lo largo de toda la estancia hospitalaria. los médicos no estaban ciegos, aunque, para evitar este problema en la evaluación de la tasa de crecimiento, todas las las mediciones fueron realizadas por enfermeras que no conocían los grupos de estudio.	Es el único de los artículos incluidos en esta revisión de literatura que compara los 3 métodos de fortificación, aunque en la fortificación dirigida solo se hizo ajustes en la proteína y no en el resto de macronutrientes como se sugiere en la literatura.	El enriquecimiento de la leche materna con métodos de AF y TF mejoró los percentiles de peso corporal, longitud y percentil de la cabeza de los recién nacidos prematuros, mientras que el método SF resultó insatisfactorio
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
No declara. No existen intereses financieros contrapuestos.	- Se evaluó intolerancia a la alimentación y hubiera sido importante medir o calcular la osmolalidad de la alimentación esteral pues esta influye.	

Artículo 10. Effect of Early Fortification With 100% Human Milk–Derived Fortifier on Growth of Preterm Neonates: A Pilot Study

Autor/Año/Revista/País	Maneesha Pandurang Halkar, Ranjan Kumar Pejaver, Priya Shivalli, Vikram Reddy / 2020 /Perinatology /India.		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
Estudio Piloto de un solo Centro	Fortificación estándar	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Estudiar el efecto de la fortificación temprana con un HMDF al 100% sobre la tolerancia a la alimentación y los resultados de crecimiento de los neonatos prematuros
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Se obtuvo la aprobación del comité de ética institucional antes del inicio del estudio. Se obtuvo un consentimiento informado de los padres de todos los neonatos, después de explicarles los detalles del estudio.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: Neonatos con un peso al nacer de 800 a 1500 g y/o nacidos con < 36 semanas de edad gestacional (EG), con la capacidad de adherirse a un protocolo de alimentación basado en el uso de leche materna (LM) o de leche de donante pasteurizada, y cuyos padres tenían la intención de darles sólo LM.</p> <p>Criterios de exclusión: Los neonatos con malformaciones congénitas importantes o anomalía intestinal y los que recibieron cualquier fórmula/fortificante a base de leche bovina antes de este estudio.</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	No son explícitos, no se describen en exactitud la frecuencia de la toma de medidas ni tampoco los equipos utilizados.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	Un solo grupo que recibió fortificante 100% derivado de la leche materna: La leche humana enriquecida se inició de acuerdo con la decisión del neonatólogo jefe y en función de las necesidades nutricionales de cada neonato. De acuerdo con la recomendación del fabricante, se mezclaron 25 mL de MOM mezclados con 1 g de HMDF al 100%.		
Fortificador utilizado	Neolact Mother's Milk Fortifier®		
Variables para las que se buscaron datos (11)	<p>Variables dependientes: Tolerabilidad de la alimentación: se midió como los acontecimientos adversos que comprendían 3 o más episodios de emesis en 24 horas, distensión abdominal superior a 2 cm o más, o un volumen residual gástrico superior al 50%. Crecimiento: que incluían el aumento de peso medio (g/d), el aumento de longitud medio (mm/d) y el aumento medio del perímetro cefálico (mm/d) al final del estudio, con respecto a la fortificación temprana.</p> <p>Variable independiente: Peso al nacer, g, Edad gestacional, wk, Mujer/Hombre, Ventilación, Sepsis, n, Hiperbilia rubinemia, n, NPT, d, Edad al inicio de la fortificación, d, Peso al ingreso, g, Peso al final del estudio, g. Volumen de alimentación al inicio del MMF, mL/kg/d, Proteínas totales a la entrada, g/dL, Proteínas totales al final del estudio del estudio, g/dL</p>		
Riesgo de sesgos (12)	No hubo aleatorización, es un protocolo de estudio que por lo general tiene una muestra a conveniencia, aunque en este artículo no se menciona.		
Población	<1500 g 0 <32 semanas alimentados con leche materna exclusivamente.		
Tamaño de la muestra	5 neonatos.		
Pruebas estadísticas	No se hace explícito en ningún apartado del artículo.		

Artículo 10. Effect of Early Fortification With 100% Human Milk–Derived Fortifier on Growth of Preterm Neonates: A Pilot Study

Resultados (21)		
<p>+ La edad y el peso medios de los neonatos antes del inicio de la fortificación fueron $7,2 \pm 2,2$ días y $1068 \pm 179,08$ g, respectivamente.</p> <p>+ El volumen medio de alimentación fue de $52,2 \pm 11,75$ mL/kg/d, siendo el más bajo de 36 mL/kg/d y el más alto de 66 mL/kg/d.</p> <p>+ No se registraron episodios de interrupción de la alimentación y el 100% de HMDF fue bien tolerado por todos los neonatos.</p> <p>+ Se observó un aumento de las proteínas séricas totales en 1,46 g/dL, mientras que la media de proteínas séricas totales al inicio y al final del estudio $4,48 \pm 0,74$ g/dL y $5,94 \pm 0,51$ g/dL, respectivamente.</p> <p>+ Los resultados del crecimiento al final del estudio mostraron una ganancia media de peso de $18,14 \pm 2,13$ g/d, una ganancia media de longitud de $1,65 \pm 0,55$ mm/d y una ganancia media de perímetro cefálico de $1,45 \pm 0,20$ mm/d.</p> <p>+ Hubo un aumento de la media de proteínas totales de 1,46 g/dL.</p> <p>+ La fortificación temprana, es decir, entre los días 5 y 7 de vida, con volúmenes de alimentación inferiores a 55 mL/kg/d, tuvo un crecimiento más rápido y también minimizó la estancia en la UCIN de los de 5 a 10 días, en comparación con el enriquecimiento volúmenes de alimentación > 55 mL/kg/d.</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
<p>Fue descriptivo y de cohorte en un solo centro, con las limitaciones metodológicas conocidas.</p> <p>Los resultados pueden no ser susceptibles de generalización por ser un protocolo de estudio.</p> <p>El tamaño de la muestra fue pequeño; por lo tanto, se necesita un estudio más amplio con potencia estadística, que incluya el seguimiento de los neonatos después del alta, para reforzar los hallazgos de este estudio.</p>	<p>Utiliza un fortificante derivado de la leche materna y además evalúa la fortificación temprana a volúmenes bajos.</p>	<p>La fortificación temprana con 100% de FDM proporciona una buena tolerancia a la alimentación y un crecimiento adecuado con cantidades óptimas de proteínas en neonatos de muy bajo peso, sin comprometer los beneficios de una dieta basada exclusivamente en la leche humana.</p> <p>Los resultados también indican una buena tolerancia a la alimentación, sin de eventos adversos clínicamente significativos.</p>
Conflictos de interés y Financiación	Observaciones	
No declara.	Es un estudio que presenta datos preliminares, de los cuales no se pueden obtener conclusiones para la práctica clínica pero el cual da un panorama de la eficiencia y eficacia de la fortificación estándar utilizando un fortificador derivado de la leche humana.	

Artículo 11. Growth and Tolerance of Preterm Infants Fed a New Extensively Hydrolyzed Liquid Human Milk Fortifier.

Autor/Año/Journal/País	Jae H. Kim, Gary Chan, Richard Schanler, Sharon Groh-Wargo, Barry Bloom, Reed Dimmit, Larry Williams, Geraldine Baggs, and Bridget Barrett-Reis / 2015 /J Pediatr Gastroenterol Nutrition/ Estados Unidos		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
Estudio multicéntrico controlado aleatorizado no ciego	Fortificación estándar	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Comparar el crecimiento y la tolerancia en bebés prematuros alimentados con un fortificante de leche materna en polvo estándar (HMF) o con un líquido concentrado recién formulado que contenía proteína ampliamente hidrolizada.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Este estudio fue aprobado por la junta de ética de investigación institucional según corresponda en cada sitio de estudio ya que fue realizado en 14 UCIN de todo Estados Unidos.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: crecimiento intrauterino apropiado y la intención materna de proporcionar leche materna durante el estudio</p> <p>Criterios de exclusión: alimentación enteral no iniciada dentro de los 21 días de vida, anomalías congénitas graves, traslado expectante a otro centro, Apgar <5 a los 5 minutos, hemorragia intraventricular grave (grado 3 o 4), ventilación mecánica, cirugía abdominal mayor, asfixia grave y enterocolitis necrotizante (ECN). No se permitió el uso de probióticos o corticosteroides posnatales.</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	Las medidas de peso se tomaron diariamente utilizando las básculas hospitalarias (incubadora o de cabecera). La documentación de la calibración de la báscula se revisó durante las visitas de rutina. Las demás medidas antropométricas se realizaron semanalmente. La longitud reclinada se obtuvo con un cabecero fijo y un pie de cama móvil y HC utilizando una cinta no estirable.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<p>1. Fortificante de leche materna en polvo estándar (control): Similac Human Milk Fortifier, Abbott Nutrition). Por cada 25 ml de leche materna, se añadió fortificante con una dosis de 5 ml.</p> <p>2. Fortificante de leche materna líquido concentrado recién formulado con proteína ampliamente hidrolizada: (Abbott Nutrition, Columbus, OH) Por cada 25 ml de leche materna, se añadió fortificante 1 paquete único. El día del estudio (SDAY) 1 se definió como el primer día de fortificación y se produjo dentro de las 72 horas posteriores a que el sujeto hubiera alcanzado una ingesta de al menos 100 ml · kg · día de leche materna.</p>		
Fortificador utilizado	Fortificante de leche materna líquido concentrado recién formulado que contiene proteína ampliamente hidrolizada (Abbott Nutrition, Columbus, OH; LE-HMF) o una proteína intacta en polvo convencional (Similac Human Milk Fortifier, PI-HMF, Abbott Nutrition) como control.		
VARIABLES para las que se buscaron datos (11)	<p>VARIABLES dependientes: peso: diariamente (gramos por kilogramo por día), longitud: semanalmente (centímetros por semana), perímetro cefálico: semanalmente (centímetros por semana), tolerancia: resultados expresados como porcentaje de lactantes, características de las heces (sanguinolentas, duras, negras y / o acuosas) y la incidencia de las alimentaciones retenidas debido a la distensión abdominal, los residuos gástricos y los vómitos.</p> <p>bioquímica sérica: electrolitos séricos, bicarbonato, calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, BUN y prealbúmina.</p> <p>ingesta: (mililitros por kilogramo por día) Se registró la ingesta de HM (incluida la HM de donante / depositada) u otra alimentación enteral (incluidos los suplementos, como los modulares de proteínas)</p> <p>datos de morbilidad: resultados expresados como porcentaje de lactantes, la ECN confirmada (determinada mediante el uso de los criterios de estadificación de Bell modificados) y la sepsis.</p> <p>VARIABLES Independientes: Edad gestacional, semana, Peso al nacer, g, Longitud de nacimiento, cm, Nacimiento HC, Sexo masculino, n, Origen étnico: hispano, n, Raza, n, Cesárea, n, Gemelo, n, Edad al día del estudio 1, d</p>		

Artículo 11. Growth and Tolerance of Preterm Infants Fed a New Extensively Hydrolyzed Liquid Human Milk Fortifier.

	Clase de nacimiento, $n \leq 1000 \text{ g}$ $> 1000 \text{ g}$	
Riesgo de sesgos (12)	Aleatorizado no ciego, magnitud de la intervención.	
Población	Recién nacidos prematuros nacidos con ≤ 33 semanas de edad gestacional con pesos al nacer entre 700 y 1500 g que fueron alimentados por vía enteral con leche materna en 14 UCIN de todo Estados Unidos,	
Tamaño de la muestra	Un total de 147 sujetos fueron asignados al azar al estudio. De los 147 sujetos, 129 se incluyeron en el grupo. De los sujetos del grupo, el 75% completó la duración del estudio (45 PI-HMF, 52 LE-HMF).	
Pruebas estadísticas	Se utilizó un intervalo de confianza unilateral del 95% para la diferencia de medias entre los grupos para la evaluación de no inferioridad, El peso, la longitud y la HC recolectados a intervalos de 1 semana se analizaron con medidas repetidas, análisis de covarianza (ANCOVA), Los resultados expresados como porcentaje de lactantes (tolerancia, morbilidad y variables respiratorias) se analizaron mediante la prueba de Cochran-Mantel-Haenzsel estratificada por centro. Las frecuencias de aparición de eventos adversos por sistema de clasificación de órganos y términos preferidos utilizando códigos MedDRA se tabularon y analizaron utilizando la prueba exacta de Fisher. La prueba de hipótesis para este estudio se realizó mediante pruebas de nivel 0.05 de 2 caras. Todos los análisis se realizaron utilizando SAS versión 9.2 (SAS Institute, Cary, NC) en una computadora.	
Resultados (21)		
<p>+ No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos del estudio asignados al azar al grupo PI-HMF o LE-HMF en edad gestacional, sexo, raza, modo de parto y estado de nacimiento múltiple. Sin embargo, hubo más bebés hispanos en el grupo PI-HMF en comparación con el grupo LE-HMF (28% vs 13%, $P = 0.041$).</p> <p>+ No hubo diferencias estadísticas en el resultado primario de aumento de peso (gramos por kilogramo por día) durante el período de estudio, independientemente de si el análisis estadístico se realizó en el grupo ITT o en SPF. Por tanto, se logró la no inferioridad. Las ganancias de peso respectivas fueron 17,5 y 18,2 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ para PI-HMF y LE-HMF. Asimismo, en el análisis de subgrupos (SPF), las ganancias de peso fueron 18,2 y 18,4 $\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{día}^{-1}$ para PI-HMF y LE-HMF.</p> <p>+ La longitud y las ganancias de HC (centímetros por semana) durante el período de estudio no revelaron diferencias estadísticas entre los grupos y cumplieron los objetivos de crecimiento.</p> <p>+ La ingesta de proteínas de HM fortificada fue significativamente mayor en el grupo de LE-HMF en comparación con el grupo de PI-HMF (3.9 vs 3.3 g kg día, $P < 0,0001$).</p> <p>+ Ambos fortificantes fueron bien tolerados sin diferencias significativas en la morbilidad general.</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
El estudio examinó los efectos combinados de cambiar tanto el contenido como el tipo de proteína (hidrolizada frente a intacta). Es posible que los estudios futuros deseen capturar los efectos de cambiar una de estas variables. Varios sujetos de este estudio no completaron el protocolo de SDAY 29. Esto diluyó parcialmente los efectos observados en los grupos ITT pero aún permitió la demostración de los efectos diferenciales observados en el subgrupo SPF.	Fue el único estudio incluido en esta revisión que evaluó un fortificante con proteína hidrolizada.	Ambos fortificantes mostraron una excelente tolerancia y una baja tasa de resultados de morbilidad, y los bebés que recibieron SPF alimentados con LE-HMF tuvieron un mejor crecimiento. Estos datos confirman la seguridad e idoneidad de este nuevo HMF líquido concentrado para lactantes prematuros.

Artículo 11. Growth and Tolerance of Preterm Infants Fed a New Extensively Hydrolyzed Liquid Human Milk Fortifier.

Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones
<p>JHK, BB, GC, RS y SG-W. recibió fondos de investigación del patrocinador del estudio, Abbott Nutrition, para realizar el estudio. JHK está en las oficinas de oradores de Abbott Nutrition, Mead Johnson Nutrition, Nestle Nutrition, Nutricia y Medela. JHK y RS están en el consejo médico asesor de Medela. JHK posee acciones en PediaSolutions y ha brindado testimonio de expertos médicos. BB recibió una subvención de la Fundación de Educación e Investigación Médica de Wichita. GC recibió una beca de investigación de la Universidad de Utah y ha brindado testimonio de expertos médicos. SG-W. está en la oficina de oradores de Abbott Nutrition. BB-R., LW y GB son empleados de Abbott Nutrition. Este estudio fue financiado por Abbott Nutrition.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El estudio buscaba demostrar la seguridad e idoneidad del uso de este nuevo fortificante, diseñado por los mismos que financiaron el estudio. - Tuvo una muestra importante de participantes y fue realizado en diferentes territorios de estados unidos, lo que hace que sea una muestra menos homogénea y con diferentes características. - No se menciona el protocolo de recolección de datos teniendo en cuenta que se realizó en 14 UCIN diferentes y este dato es importante en cuanto a la calidad de la información y la rigurosidad.

Artículo 12. Individualized fortification of breast milk in 41 Extremely Low Birth Weight (ELBW) preterm infants

Autor/Año/Journal/País	Alessandra Reali, Francesca Greco, Guido Marongiu, Federica Deidda, Simona Atzenia, Roberta Campus, Angelica Dessì, Vassilios Fanos / 2015 / Clinica Chimica Acta/Italia		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
Estudio observacional retrospectivo de un solo centro.	Fortificación individualizada ajustable con suplemento estándar.	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Evaluar el efecto de la fortificación individualizada de la leche materna sobre el crecimiento de las personas con ELBW hospitalizadas en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN).
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	No reporta aspectos éticos, Se informó a los padres de la posibilidad de administrar un enriquecimiento individualizado de la leche materna a su hijo y se aceptaron.		
Criterios de elegibilidad (6)	Criterios de inclusión: prematuros de ELBW con buena tolerancia nutricional a los 10 días de edad y / o cuando la ingesta enteral fue \geq 100 ml / kg / día Criterios de exclusión: pacientes con enfermedades cromosómicas o genéticas, malformaciones, patologías del tracto gastrointestinal y / o insuficiencia renal.		
Proceso de recopilación de datos (10)	El peso se midió diariamente mediante balanzas electrónicas. No se describe ninguna más.		
Lugar donde se llevó a cabo el estudio.	Unidad de cuidado intensivo neonatal.		
Tipo de fortificación	Fortificación individualizada ajustable con suplemento estándar.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	1. Grupo con fortificación ajustable: Pequeñas muestras de leche (<10 ml) tomadas, recolectada de las madres en las 24 a 48 h anteriores se enviaron dos veces por semana por mensajería al laboratorio de la Compañía 3A en Arborea (Cerdeña). Para la recogida de muestras, conservación y transporte se respetaron las normas de esterilidad y la cadena de frío. Los análisis microbiológicos, cualitativos y cuantitativos de los componentes de la leche se realizaron en las muestras individuales. El análisis cualitativo y cuantitativo de las muestras de leche materna se realizó con Milko-scan® 93/133. Luego, los resultados se enviaron en tiempo real a través de Internet a nuestra unidad donde se realizó la fortificación individualizada. Teniendo en cuenta las características iniciales de la leche materna y de acuerdo con las recomendaciones de la ESPGHAN relativas a los requerimientos nutricionales, se añadió la fortificación con la intención de alcanzar un cociente proteico de 3,5-4,0 g/kg/día.		
Fortificador utilizado	Nestlé FM85® y aptamil Milupa BMF		
Variables para las que se buscaron datos (11)	Variable dependiente: El peso se midió diariamente mediante balanzas electrónicas. El aumento de peso diario: Aumento de peso g / kg / día. Nitrógeno ureico en sangre (BUN): se midió primero semanalmente y luego cada 15 días. valor de BUN no para aumentar la fortificación, sino solo para reducirlo en el caso de niveles altos (BUN> 14 mg / dl, mediana 6 mg / dl, rango 3-14 mg / dl). Variable Independiente: Clasificación auxológica: en el momento del nacimiento y en el momento del alta se aplicaron las tablas de crecimiento del Estudio Neonatal Italiano (INeS) preparadas en 2011 por la Sociedad Italiana de Neonatología [22] . Permiten calcular el percentil al que pertenecen, el puntaje z de la desviación estándar por peso, longitud y circunferencia craneal y también clasificar por peso a los neonatos como pequeños (PEG), apropiados (AGA) y grandes para la edad gestacional (LGA) para recién nacidos prematuros a partir de la semana 23 de edad gestacional (EG).		
Riesgo de sesgos (12)	No hubo aleatorización.		
Población	ELBW alimentadas con leche materna de forma individualizada con edades gestacionales entre 23 y 30 semanas		

Artículo 12. Individualized fortification of breast milk in 41 Extremely Low Birth Weight (ELBW) preterm infants

Tamaño de la muestra	41 recién nacidos alimentadas con leche materna de forma individualizada con edades gestacionales entre 23 y 30 semana	
Pruebas estadísticas	No lo reporta.	
Resultados (21)		
<p>- Se evaluó el crecimiento de 41 recién nacidos (21 mujeres, 20 hombres) con edades gestacionales entre 23 y 30 semanas (EG media 26,31 ± 1,8) alimentadas con leche materna de forma individualizada.</p> <p>- La tasa de crecimiento como el aumento de peso medio con la fortificación de la leche materna fue de 16,04 ± 3,13 g / kg / día, más que el crecimiento del feto en el útero (~ 15 g / kg / día).</p> <p>-Solo el 24,4% de todas las personas con ELBW al momento del alta de la UCIN presentaban un peso adecuado para su edad gestacional.</p> <p>- No se observaron casos de enterocolitis necrotizante (ECN).</p>		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
La naturaleza del estudio.	Fue un estudio que tomó como población recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer, y la mayoría acá encontrados fueron de muy bajo peso al nacer.	A pesar de la alta velocidad de crecimiento, los ELBW no lograron permanecer en los mismos percentiles de nacimiento y, al momento del alta, solo el 27,7% tenía un peso > 10 percentil. Se necesitan más estudios para mejorar el crecimiento durante las primeras fases críticas del desarrollo.
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
No declara.	- Se desconoce el tratamiento estadístico y análisis de los datos para este artículo.	

Artículo 13. Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial.

Autor/Año/Journal/País	Niels Rochow, Gerhard Fuscha, Anaam Alia, Akshdeep Bhatia, Hon Yiu So, Renata Iskander, Lorraine Chessell, Salhabel Helou, Christoph Fusch / 2021/ Clinical Nutrition/ Canadá.		
Tipo de estudio	Tipo de fortificación	Lugar donde se llevó a cabo el estudio	Objetivo (4)
ensayo controlado aleatorio, doble ciego, de un solo centro	Fortificación selectiva o dirigida Vs estándar	Unidad de cuidado intensivo neonatal.	Investigar los impactos de la fortificación objetivo sobre el crecimiento y el metabolismo prematuros mediante el ajuste de los macronutrientes de la leche materna.
Métodos			
Aspectos éticos, Protocolo y registro (5)	Fue aprobado por la Junta de Ética en Investigación local. Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de ambos padres.		
Criterios de elegibilidad (6)	<p>Criterios de inclusión: lactantes <30 semanas de edad gestacional al nacer con una duración anticipada de la estadía > 21 días y que recibieron MO fortificada. Los lactantes se inscribieron una vez que la ingesta enteral fue ≥ 100 ml / kg / d durante ≥ 24 horas</p> <p>Criterios de exclusión: malformación gastrointestinal, anomalías congénitas mayores, enterocolitis necrotizante (ECN, estadio de Bell ≥ 2), cirugía abdominal y sepsis por gramnegativos.</p>		
Proceso de recopilación de datos (10)	Las mediciones antropométricas se realizaron en el momento de la inscripción (línea de base) y posteriormente semanalmente durante el período de intervención. Esto incluyó la longitud de la corona al talón medida en una tabla de longitud en posición supina al 0.5 cm más cercano, y la circunferencia frontooccipital medida con cinta no extensible al 0.5 cm más cercano.		
Grupos que se compararon e intervención realizada	<ol style="list-style-type: none"> 1. El grupo de control recibió fortificación estándar. 2. El grupo de intervención recibió fortificación estándar más componentes modulares de emulsión de grasas poliinsaturada, de proteína de suero en polvo Beneproteína y de polímero de glucosa en polvo. La alimentación se preparó fuera de la UCIN en una unidad de preparación de leche solo accesible para asistentes dietéticos capacitados. El análisis de la leche materna y de la donante se realizó tres veces por semana. La cantidad de fortificación adicional requerida para alcanzar los objetivos de ESPGHAN se calculó para cada macronutriente utilizando una hoja de recetas de estudio estandarizada, en los días que no se midió se aplicó la receta de fortificación calculada más reciente. 		
Fortificador utilizado	<ol style="list-style-type: none"> 1. El grupo de control recibió fortificación estándar. (Enfamil HMF®, Mead Johnson, Ohio) 2. El grupo de intervención recibió fortificación estándar Enfamil HMF® (Mead Johnson, Ohio) más componentes modulares de emulsión de grasas poliinsaturada Microlípid (Nestle HealthCare Nutrition, Minnesota), de proteína de suero en polvo Beneproteína, (Nestle HealthCare Nutrition, Minnesota) y de polímero de glucosa en polvo (Polycal, Nutricia, Reino Unido). 		
Variables para las que se buscaron datos (11)	<p>Variable dependiente: velocidad de ganancia de peso: (g / kg / d) durante los primeros 21 días de intervención, ingesta de macronutrientes: Se calcularon las ingestas de macronutrientes durante los primeros 21 días de intervención incorporando análisis diarios de leche nativa, productos de fortificación añadidos. la eficiencia nutricional: La eficiencia nutritiva (g / 100 ml) se calculó como la relación entre el aumento de peso diario (g / kg / d) por ingesta de líquidos (ml / kg / d). el peso: al momento de la inscripción (línea de base) y posteriormente semanalmente durante el período de intervención. la circunferencia de la cabeza: al momento de la inscripción (línea de base) y posteriormente semanalmente durante el período de intervención. la longitud: al momento de la inscripción (línea de base) y posteriormente semanalmente durante el período de intervención. la composición corporal: las principales morbilidades del prematuro:</p> <p>Variable Independiente: Edad gestacional al nacer (semanas), Peso al nacer (g), Longitud al nacer (cm), Circunferencia de la cabeza al nacer (cm) Sexo (número de machos), Osmolalidad de la leche de la MO nativa y fortificada: se descartaron cuando la osmolalidad era superior a 480 mOsmol / kg [12]. La intolerancia alimentaria se definió como una ingesta enteral total inferior a 120 ml / kg / d en 24 horas. la química clínica en los días 7, 14 y 21 del estudio: análisis de sangre semanales, que incluyeron gases en sangre capilar, electrolitos, nitrógeno ureico en sangre (BUN), triglicéridos y glucosa. En casos de niveles elevados de nitrógeno ureico en sangre (> 100 mmol / L), triglicéridos (> 3 mmol / L) o glucosa (> 12 mmol / L), la dosis de enriquecimiento se redujo a la mitad y el período de estudio se interrumpió siempre que se las condiciones estaban presentes.</p>		

Artículo 13. Individualized target fortification of breast milk with protein, carbohydrates, and fat for preterm infants: A double-blind randomized controlled trial.

Riesgo de sesgos (12)	La aleatorización se estratificó por edad gestacional (<28 semanas; ≥28 semanas) con tamaños de bloque variables de 2, 4 y 6. Todos los investigadores, asistentes de investigación, padres y proveedores de atención médica, excepto los asistentes dietéticos, estaban cegados a la aleatorización y la intervención nutricional. Los productos modulares no afectaron la apariencia física de los alimentos. Se aplicó Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio (GCLP) a todos los instrumentos analíticos POC (punto de atención) utilizados en el estudio para garantizar la calidad de los datos (análisis de gases en sangre, osmómetro, análisis de leche materna, etc.).	
Población	Lactantes <30 semanas de gestación	
Tamaño de la muestra	427 lactantes elegibles (de enero de 2013 a septiembre de 2016), 89 y 90 lactantes se asignaron al azar a los grupos de intervención de control SF y TFO, respectivamente. Se excluyeron 76 (SF: n = 38, TFO: n = 38) sujetos antes de iniciar la intervención del estudio, El análisis final se realizó para 103 lactantes (control n = 51, intervención n = 52)	
Pruebas estadísticas	Los resultados de crecimiento y composición corporal se compararon mediante la prueba t de Student o la prueba U de Mann-Whitney. Las frecuencias de los resultados neonatales se compararon mediante una prueba de ji cuadrado. El peso promedio a las 36 semanas de EPM se comparó mediante un ANCOVA para ajustar la edad gestacional al nacer, el peso al nacer y el sexo. La significación estadística de todos los resultados se estableció en p <0,05. Los análisis se realizaron con Microsoft Excel® Office 365 (Redmond, Washington) y el "paquete de software R para análisis estadístico" (R Foundation for Statistical Computing, versión 3.5.0; Viena, Austria).c	
Resultados (21)		
<ul style="list-style-type: none"> - El análisis final se realizó para 103 lactantes (control n = 51, intervención n = 52). - Las características basales, las morbilidades y la ingesta total de líquidos no fueron diferentes entre los grupos (intervención n = 52, control n = 51). - Para los lactantes incluidos en el análisis, se analizó el contenido de macronutrientes de las muestras de lotes de leche nativa (n = 2376) y de leche de donantes (n = 434). Los niveles nativos de grasa, lactosa, proteína y osmolalidad de BM no fueron diferentes entre los grupos. - Los lactantes del grupo de intervención tuvieron una mayor ingesta de macronutrientes, aumento de peso (21,2 ± 2,5 frente a 19,3 ± 2,4 g / kg / d, diferencia media: 1,9 g / kg / d, IC del 95%: 0,9 - 2,9) y peso corporal. - Los lactantes del grupo de intervención de madres con un contenido de proteína de la leche materna inferior al promedio mostraron un mayor impacto en el peso a las 36 semanas (2580 ± 280 g frente a 2210 ± 300 g), longitud, perímetro cefálico, grasa y masa libre de grasa. - la intolerancia alimentaria fue menos frecuente, la urea en sangre fue más alta y los triglicéridos fueron más bajos. 		
Limitaciones (25)	Fortalezas	Conclusiones (26)
No reportó	Tuvo en cuenta la osmolaridad para suspender la fortificación. Se aplicó Buenas Prácticas Clínicas y de Laboratorio (GCLP) a todos los instrumentos analíticos POC (punto de atención) utilizados en el estudio para garantizar la calidad de los datos (análisis de gases en sangre, osmómetro, análisis de leche materna, etc.).	Pudieron demostrar que la fortificación objetivo mejora el crecimiento de los recién nacidos prematuros. Se debe realizar una evaluación en serie de la composición corporal y el desarrollo neurológico para proporcionar información sobre la calidad del crecimiento
Conflictos de interés y Financiación (27)	Observaciones	
Declararon que no hay intereses en competencia. Instituto Canadiense de Investigación en Salud	<ul style="list-style-type: none"> - El estudio realiza una crítica detallada de los protocolos de estudio en su discusión. El estudio reporta detalladamente los procesos que siguieron para obtener seguridad con la intervención del participante y calidad del dato.	