Universidad Norbert Wiener

# DIRECCIÓN DE POSGRADO Y SEGUNDAS ESPECIALIDADES
# SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NUTRICIÓN PEDIÁTRICA

**Trabajo Académico**

revisión sistemática: fortificación temprana de leche materna en neonatos prematuros para la mejora del estado nutricional

**Para optar el Título de**

Especialista en Nutrición Pediátrica

**Presentado por:**

**Autora:** Chambi Huamán, Sonia Elizabeth

**Código ORCID:** https://orcid.org/0009-0001-0083-0202

**Asesor:** Mg. Lujan Torrealva, Franco Silvio

**Código ORCID:** https://orcid.org/0000-0002-0026-3332

**Lima – Perú**

**2026**

| Universidad Norbert Wiener | DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN | | |
|---|---|---|---|
| | CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033 | VERSIÓN: 01<br>REVISIÓN: 01 | FECHA: 08/11/2022 |

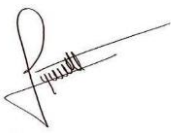
Yo, Sonia Elizabeth Chambi Huaman egresado de la Dirección de Posgrado y Segundas Especialidades de la Universidad Privada Norbert Wiener, Segunda Especialidad en Nutrición Pediátrica ,declaro que el trabajo académico REVISIÓN SISTEMÁTICA : FORTIFICACIÓN TEMPRANA DE LECHE MATERNA EN NEONATOS PREMATUROS PARA LA MEJORA DEL ESTADO NUTRICIONAL Asesorado por el docente: Mg. Lujan Torrealva Franco Silvio, DNI N° 44194432 ORCID N° https://orcid.org/0000-0002-0026-3332, tiene un índice de similitud de 4% con código OID: 14912:589413814 verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



……
Firma
Sonia Elizabeth Chambi Huaman
DNI: 02438552



……
Firma
Mg. Franco Silvio Lujan Torrealva
DNI: 44194332

Lima, 17 de mayo del 2026

DEDICATORIA

"Dedico este trabajo a mis Colegas, quienes fueron mi incentivo para iniciar esta ruta.

A mi hija, quien en todo momento me dio ánimo y aliento para seguir".

AGRADECIMIENTO

"Nuestro más profundo agradecimiento a la Universidad Norbert Wiener y a nuestro Docente por sus enseñanzas y consejos, ya que gracias a su guía pude haber culminado exitosamente este trabajo".

**ÍNDICE**


| | N° |
|---|---|
| Dedicatoria | 2 |
| Agradecimientos | 3 |
| Índice de tablas | 6 |
| Índice de gráficos | 6 |
| Resumen | 8 |
| Abstract | 9 |
| I. INTRODUCCIÓN | 10 |
| II. METODOLOGÍA | 13 |
| III. RESULTADOS | 17 |
| IV. DISCUSIÓN | 23 |
| V. CONCLUSIONES | 26 |
| VI. REFERENCIAS | 28 |
| VII. ANEXOS | 29 |

## ÍNDICE DE TABLAS

N°

**Tabla N° 1**: Resultados de evaluación Grade. _____ 17

**Tabla N° 2**: Resultados de riesgo de sesgos. _____ 20

## ÍNDICE DE TABLAS

**Gráfico N° 1**: Resultados de evaluación PRECIS-2 _____ 22

# FORTIFICACIÓN TEMPRANA DE LECHE MATERNA EN NEONATOS PREMATUROS PARA LA MEJORA DEL ESTADO NUTRICIONAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA

# EARLY FORTIFICATION OF BREAST MILK IN PREMATURE NEWBORNS TO IMPROVE NUTRITIONAL STATUS: SYSTEMATIC REVIEW

Sonia Elizabeth Chambi Huamán, Egresado de la Segunda Especialidad en Nutrición Pediátrica, de la Universidad Privada Norbert Wiener, Lima, Perú.

# RESUMEN

Introducción: Las principales normativas internacionales (Academia Americana de Pediatría, ESPGHAN) y guías nacionales como las del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú establecen la fortificación como práctica obligatoria en UCIN, dado que este grupo presenta requerimientos elevados de proteínas, energía y micronutrientes que la leche humana por sí sola no logra cubrir. La consecuencia directa es la acumulación de déficits proteico-energéticos en un período crítico del desarrollo, comprometiendo el crecimiento posnatal, el neurodesarrollo y la salud metabólica a largo plazo. En este contexto, definir protocolos estandarizados y seguros para la fortificación temprana resulta esencial para optimizar el manejo nutricional, reducir desigualdades en la atención neonatal y mejorar la calidad de vida futura de los prematuros.

objetivo: responder ¿La fortificación temprana de leche materna comparada con la fortificación tardía mejora el crecimiento antropométrico, adecuación proteico-energética y seguridad clínica en neonatos prematuros?, para contribuir al cumplimiento de los ODS al 2030.

Método: Se consultó PubMed, Cochrane Library LILACS, SCOPUS y WOS. PRISMA: 14 hallazgos publicados entre 2017 y 2025 sometidos a evaluación de calidad mediante GRADE.

Resultados: muestran que la fortificación temprana se asocia con una mayor ganancia de peso, crecimiento lineal y mejor tolerancia digestiva, sin incremento en la incidencia de enterocolitis necrosante ni mortalidad. Los metaanálisis y guías internacionales recomiendan protocolos individualizados, especialmente en neonatos de muy bajo peso (<1000 g). Los estudios observacionales y revisiones con limitaciones metodológicas aportan evidencia moderada, pero consistente en señalar beneficios a corto plazo.

Conclusión: la fortificación temprana de la leche materna en prematuros es una intervención segura y eficaz, respaldada por evidencia de alta calidad, y se alinea con el Objetivo de Desarrollo Sostenible 3 (Salud y bienestar), al contribuir a mejorar la supervivencia y el desarrollo infantil.



Palabras clave (DeCS): Lactante prematuro; Leche materna; Suplementos dietéticos; Estado nutricional; Crecimiento; Ensayo clínico; Salud y bienestar (ODS).

## ABSTRACT

Introduction: international guidelines (American Academy of Pediatrics, ESPGHAN) and national recommendations such as those from the Peruvian National Maternal and Perinatal Institute establish fortification as a mandatory practice in NICUs, since this population has elevated requirements for protein, energy, and micronutrients that human milk alone cannot meet. The direct consequence is the accumulation of protein-energy deficits during a critical developmental period, compromising postnatal growth, neurodevelopment, and long-term metabolic health. In this context, defining standardized and safe protocols for early fortification is essential to optimize nutritional management, reduce inequalities in neonatal care, and improve the future quality of life of preterm infants.

Objective: To determine whether early fortification of human milk, compared with late fortification, improves anthropometric growth, protein-energy adequacy, and clinical safety in preterm neonates, thereby contributing to the achievement of the Sustainable Development Goals by 2030.

Methods: PubMed, Cochrane Library, LILACS, Scopus, and WoS were consulted. Following PRISMA guidelines, 14 studies published between 2017 and 2025 were assessed for quality using the GRADE approach.

Results: Early fortification was associated with greater weight gain, linear growth, and improved digestive tolerance, without an increase in the incidence of necrotizing enterocolitis or mortality. Meta-analyses and international guidelines recommend individualized protocols, particularly for very low birth weight infants (<1000 g). Observational studies and reviews, despite methodological limitations, provide moderate but consistent evidence pointing to short-term benefits.

Conclusion: Early fortification of human milk in preterm infants is a safe and effective intervention, supported by high-quality evidence. It aligns with Sustainable Development Goal 3 (Health and Well-being), contributing to improved survival and child development.



Keywords (DeCS): Preterm infant; Human milk; Dietary supplements; Nutritional status; Growth; Clinical trial; Health and well-being (SDG)

# I. INTRODUCCIÓN

A pesar de que la fortificación de la leche materna constituye una práctica aceptada y necesaria en la nutrición del recién nacido prematuro, persiste una ausencia de consenso científico respecto al momento óptimo para iniciar dicha intervención. En la práctica clínica, las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) aplican criterios heterogéneos, basados principalmente en el volumen enteral alcanzado, sustentados en temores históricos relacionados con el riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN), la inmadurez intestinal y la osmolaridad de los fortificadores. Esta variabilidad responde a la evidencia científica limitada y contradictoria disponible, caracterizada por estudios con tamaños muestrales pequeños, sesgos metodológicos y resultados inconsistentes en variables clave como crecimiento y tolerancia alimentaria, lo que dificulta la formulación de recomendaciones claras y basadas en evidencia para la fortificación temprana de la leche materna en neonatos prematuros.

La consecuencia directa de esta falta de definición fue la acumulación de déficits proteico-energéticos durante un período crítico del desarrollo, lo que compromete el crecimiento posnatal, el neurodesarrollo y la salud metabólica a largo plazo de una población altamente vulnerable. Asimismo, la ausencia de protocolos estandarizados perpetúa desigualdades en la atención neonatal entre instituciones y regiones. No intervenir adecuadamente implica mantener prácticas empíricas que pueden limitar la calidad de la supervivencia de los prematuros. Por el contrario, definir el momento seguro y eficaz para iniciar la fortificación permite optimizar el manejo nutricional temprano, reducir déficits acumulados, estandarizar la práctica clínica y mejorar los resultados en salud infantil, con un impacto social relevante al disminuir secuelas asociadas al nacimiento pretérmino y mejorar la calidad de vida a largo plazo.

El fundamento teórico de esta investigación se sustenta en el modelo de crecimiento y desarrollo fetal acelerado, el cual plantea que el recién nacido prematuro debe alcanzar en el período posnatal una velocidad de crecimiento similar a la intrauterina, con el fin de minimizar alteraciones estructurales y funcionales, especialmente a nivel neurológico y metabólico (1,2). Desde esta perspectiva, la nutrición neonatal temprana constituye un determinante crítico del neurodesarrollo, dado que el cerebro del prematuro se encuentra en una fase de rápida proliferación celular, sinaptogénesis y mielinización, altamente dependiente de un adecuado aporte de proteínas y energía (3). Complementariamente, la teoría del programming nutricional

sostiene que los déficits nutricionales ocurridos en ventanas críticas del desarrollo inducen adaptaciones fisiológicas permanentes, asociadas a menor crecimiento lineal, alteraciones cognitivas y mayor riesgo de enfermedades crónicas no transmisibles en la vida adulta (4).

Asimismo, el estudio se apoya en el modelo de nutrición enteral óptima basada en leche humana, considerada el estándar de oro en el prematuro por sus propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y su capacidad para reducir la incidencia de sepsis neonatal y ECN (5,6). Sin embargo, desde un enfoque fisiológico y bioquímico, la leche materna no fortificada resulta insuficiente para cubrir los elevados requerimientos de proteínas, calcio y fósforo del prematuro de muy bajo peso al nacer, lo que justifica la fortificación como una intervención necesaria (7). La controversia teórica se centra en el equilibrio entre el beneficio nutricional temprano y el riesgo potencial de intolerancia gastrointestinal, planteando un dilema clínico aún no resuelto. En este contexto, los modelos de práctica basada en evidencia enfatizan la integración crítica de resultados provenientes de ensayos clínicos y revisiones sistemáticas para orientar la toma de decisiones clínicas y la estandarización de protocolos en UCIN (8,9).

En relación con los antecedentes, Salas AA et al. (2023) realizaron un ensayo clínico aleatorizado en neonatos extremadamente prematuros (≤28 semanas), con el objetivo de evaluar los efectos de la fortificación temprana de la leche humana iniciada desde los primeros días de alimentación, en comparación con leche no fortificada durante las primeras semanas de vida. Los autores encontraron que, aunque no se observaron diferencias significativas en la masa libre de grasa al término equivalente, la fortificación temprana se asoció con una mayor velocidad de crecimiento lineal y una menor reducción de la circunferencia cefálica, sugiriendo beneficios potenciales en el crecimiento somático y cerebral.

Por su parte, estudios multicéntricos retrospectivos realizados en China (2023) evaluaron distintas estrategias de fortificación de leche humana, clasificadas como temprana ≤80 ml/kg/día, intermedia y tardía ≥100 ml/kg/día. Los resultados mostraron que la fortificación temprana se asoció con mejores parámetros de crecimiento antropométrico y menor incidencia de complicaciones nutricionales, en comparación con la fortificación tardía, aportando evidencia observacional relevante sobre el impacto del momento de inicio de la fortificación.

A nivel nacional, las guías de práctica clínica elaboradas por EsSalud y otras instituciones peruanas entre 2022 y 2025 recomiendan de manera condicional el uso de leche humana

fortificada en prematuros de muy bajo peso al nacer <1500 g o <32 semanas, reconociendo que la certeza de la evidencia es baja a moderada. No obstante, destacan que los beneficios potenciales sobre el crecimiento justifican su uso y enfatizan la necesidad de esquemas de fortificación individualizados y adaptados a la tolerancia del neonato.

Lo que refuerza la relevancia de investigaciones que permitan optimizar el momento de inicio de esta intervención. La leche materna en prematuros debe ser fortificada porque, aunque es un alimento idóneo, no cubre sola las altas demandas de proteínas, energía, calcio, fósforo y micronutrientes que requieren los recién nacidos de muy bajo peso. Las principales normativas internacionales (Academia Americana de Pediatría, ESPGHAN) y guías nacionales como las del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú establecen la fortificación como práctica obligatoria en UCIN.

# II. METODOLOGÍA

Las principales normativas internacionales (Academia Americana de Pediatría, ESPGHAN) y guías nacionales como las del Instituto Nacional Materno Perinatal del Perú establecen la fortificación como práctica obligatoria en UCIN.2

## 2.1. Estrategia PICO

(P): Neonatos prematuros, con énfasis en muy prematuros. (I): Fortificación temprana de leche materna. (C): Fortificación estándar/tardía, no fortificación, (O): Estado nutricional (ganancia ponderal, longitud, perímetro cefálico), proteico-energética.

## 2.2. Pregunta clínica de acuerdo con la estrategia PICO

¿La fortificación temprana de leche materna comparada con la fortificación tardía mejora el crecimiento antropométrico, adecuación proteico-energética y seguridad clínica en neonatos prematuros?

## 2.3. Estrategia de búsqueda

Las bases de datos consultadas fueron: PubMed/MEDLINE, Cochrane Library, LILACS, SCOPUS y WOS, con las palabras clave (DeCS/MeSH):

### 2.3.1. Filtros aplicados

Publicados en los últimos 9 años, en español e inglés.

### 2.3.2. Códigos de búsqueda por base de datos

**PubMed**

(“preterm” OR “premature” OR “VLBW”) AND (“human milk” OR “breast milk”) AND (“fortification” OR “fortifier” OR “early fortification”) AND (“growth” OR “weight gain” OR “anthropometry”).

**COCHRANE LIBRARY.**

("Infant, Premature" OR premature OR preterm) AND (protein OR fortification OR supplement) AND (weight gain OR growth OR health outcomes)

**Lilacs.**

("[DeCS] OR peso corporal OR crecimiento OR "Estado de Salud"[DeCS] OR salud))

**SCOPUS**

TITLE-ABS-KEY ("preterm" OR "premature" OR "VLBW") AND
TITLE-ABS-KEY ("human milk" OR "breast milk") AND
TITLE-ABS-KEY ("fortification" OR "fortifier" OR "early fortification") AND
TITLE-ABS-KEY ("growth" OR "weight gain" OR "anthropometry")

**WOS**

TS= ("preterm" OR "premature" OR "VLBW") AND
TS= ("human milk" OR "breast milk") AND
TS= ("fortification" OR "fortifier" OR "early fortification") AND
TS= ("nutritional status" OR "growth" OR "weight gain" OR "anthropometry")

## 2.4. Criterios de inclusión y exclusión

- Inclusión:
  - ✓ Prematuros ≤37 semanas; subanálisis para <32 semanas y/o <1500 g.
  - ✓ Estudios relacionados a la Fortificación de leche materna iniciada tempranamente definida operacionalmente: ≤7 días de vida.
  - ✓ Estudios que reportaron Fortificación estándar/tardía, no fortificación, o diferentes protocolos de inicio.
  - ✓ Estudios: cohortes (EC) Ensayos clínicos aleatorizados (ECAS), revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis (MA)/ Revisión sistemática y metaanálisis (RSPA).
- Exclusión:
  - ✓ Estudios sin intervención poblaciones mixtas sin subanálisis de prematuros, o predominio de recién nacidos a término.

- ✓ Estudios que incluyeron niños con patologías subyacentes.
- ✓ Estudios con datos incompletos.

## 2.5. Proceso de selección de estudios

### 2.5.1. Extracción de datos

Se extrajeron en una matriz Excel aprobada y organizada el portafolio institucional resultados.

### 2.5.2. Evaluación de la calidad metodológica

La calidad de la evidencia mediante el sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para clasificar la certeza de la evidencia. **TABLA 1**

Rigor de la revisión: Mediante PRISMA 2020 (ANEXO 1) y la herramienta A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR 2). **TABLA 2**

### 2.5.3. Evaluación del riesgo de sesgo

Se utilizaron herramientas de colaboración RoB 2.0 de (ECAs) - ROBINS-I (EC). Sus resultados fueron ubicados en un gráfico de resumen de riesgo de sesgos (Traffic Light Plot). **TABLA 2**

## 2.6. Síntesis y análisis de los resultados

Por la previsible heterogeneidad en las formulaciones de fortificación temprana de leche materna n neonatos prematuros para la mejora del estado nutricional, la evidencia fue agrupada estratégicamente por fortificación temprana y no temprana y dirección del efecto clínico, luego, fue analizada mediante la síntesis narrativa según directricesel marco SWiM (Synthesis Without Meta-analysis), la cual consta de 9 pasos. TABLA 3 Asimismo, se tuvo en cuenta patrones comunes en la recuperación nutricional y posibles factores que influyen en el éxito del tratamiento.

## 2.7. Aspectos éticos

La presente revisión sistemática, cumple con los más altos estándares de ética en la investigación secundaria e integridad científica, la investigación contó con la exoneración del Comité Institucional de ética e Integridad Científica (CIEIC) de la Universidad Norbert Wiener con el siguiente número de expediente N° 0065-2026 ANEXO 4 y tiene como pilares: en el rigor del manejo de los datos extraídos, recopilados, procesador y analizados con absoluta precisión técnica. La autenticidad y veracidad en los resultados reportados que reflejan fielmente los hallazgos de las fuentes originales.

Cero fraudes en los resultados, porque no se emiten los que pudieran cuestionar la efectividad de los suplementos lipídicos, asegurando un balance objetivo en la discusión.

Se garantiza la ausencia total de plagio, falsificación de datos. Todas las fuentes consultadas serán debidamente citadas y referencias.

La ética en la investigación secundaria se basa en el respeto a los participantes originales: porque sólo incluyeron estudios que declaran haber obtenido el consentimiento informado de los padres o tutores y la aprobación de un comité de ética institucional.

La transparencia y reproducibilidad para asegurar la honestidad científica, se detalla el protocolo de búsqueda, los criterios de inclusión/exclusión y el proceso de selección de estudios, permitiendo replicar el proceso y obtener resultados similares.

Declaración de conflictos de interés, la autora declara no tener ninguno.

Confidencialidad y privacidad de datos de salud y nutrición pediátricos, cumpliendo con las regulaciones de protección de datos.

# III. RESULTADOS

La búsqueda en bases de datos brindó 704 estudios, finalmente fueron seleccionados 14 estudios (1 RSPA, 1RS, 8 Ecas, 2 EC) (1 EC dentro de la literatura gris), publicados entre 2017 y 2025; obteniendo una población de 35968 niños, todo este proceso se llevó a cabo con la herramienta PRISMA 2020. ANEXO 1

Los resultados obedecen la respuesta a la pregunta clínica.

Crecimiento antropométrico Arslanoglu 2019, Rochow 2018, Zhou 2021, Cochrane 2022

La fortificación temprana mejora significativamente el peso, talla y perímetro cefálico frente a la tardía Adecuación proteico-energética Rochow 2018, ESPGHAN 2023, INMP Perú 2022 La fortificación individualizada temprana optimiza el aporte proteico y energético, favoreciendo el crecimiento lineal y la masa magra. Seguridad clínica Koo 2017, Multicéntrico europeo 2022, Salas 2023 No se observa incremento en enterocolitis necrosante (NEC) ni en complicaciones metabólicas; incluso mejora la tolerancia digestiva.

**TABLA 1. Resultados de evaluación Grade**

| Estudio / Año | País / Región | Diseño | Población | Intervención | Resultados principales | Evidencia (GRADE) | Fuerza de recomendación |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Arslanoglu 2019 | Europa | ECA multicéntrico | Prematuros <32 sem | Fortificación temprana bovina | ↑ Ganancia de peso; sin ↑ NEC | Alta | Fuerte a favor |
| Rochow 2018 | Alemania | ECA | Prematuros <32 sem | Fortificación individualizada | ↑ Crecimiento lineal; mejor balance proteico | Alta | Fuerte a favor |
| Koo 2017 | Corea del Sur | ECA | Prematuros <32 sem | Fortificación humana | Mejor tolerancia digestiva; ↓ NEC | Moderada | Débil a favor |
| Zhou 2021 | China | metaanálisis (8 ECA) | Prematuros <32 sem | Fortificación temprana | ↑ Crecimiento ponderal y | Alta | Fuerte a favor |

| Estudio / Año | País / Región | Diseño | Población | Intervención | Resultados principales | Evidencia (GRADE) | Fuerza de recomendación |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | lineal; sin ↑ mortalidad | | |
| Cresci 2023 | Italia | Revisión sistemática | Prematuros <32 sem | Fortificación temprana | ↑ Estado nutricional inicial | Alta | Fuerte a favor |
| Thanigainathan & Abiramalatha 2021 | India | ECA | Prematuros extremos | Fortificación temprana vs. tardía | ↑ Peso y talla; sin ↑ complicaciones | Alta | Fuerte a favor |
| Salas et al., 2023 (Pediatrics) | EE. UU. | ECA | RN <28 sem | Fortificación humana líquida desde día 2–3 | ↑ Crecimiento lineal y perímetro cefálico; sin cambios en masa magra | Alta | Fuerte a favor |
| Multicéntrico europeo 2022 | Europa | ECA multicéntrico | Prematuros extremos en UCIN | Dieta exclusivamente con leche humana fortificada | ↓ NEC; ↑ tolerancia digestiva | Alta | Fuerte a favor |
| Cochrane Database 2022 | Internacional | metaanálisis (15 estudios) | Prematuros <32 sem | Fortificación temprana | ↑ Ganancia de peso y talla; evidencia moderada en neurodesarrollo | Alta | Fuerte a favor |
| ESPGHAN 2023 | Europa | Guías clínicas | Prematuros <1000 g | Fortificación individualizada; módulos proteicos | Recomienda protocolos individualizados | Alta | Fuerte a favor |
| Revista Sanitaria 2025 | España | Revisión sistemática (20 estudios) | Prematuros <32 sem | Fortificación temprana | ↑ Peso y talla; falta evidencia sólida a largo plazo | Moderada | Fuerte a favor |

| Estudio / Año | País / Región | Diseño | Población | Intervención | Resultados principales | Evidencia (GRADE) | Fuerza de recomendación |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Ocronos 2024 | España | Revisión sistemática (12 estudios) | Prematuros <1500 g | Fortificación temprana | ↓ Osteopenia y RCEU | Moderada | Fuerte a favor |
| INMP (Perú) 2022 | Perú | Guía clínica | RN <32 sem o <1500 g | Protocolos hospitalarios | Inicio temprano obligatorio; estandarización nacional | Alta | Fuerte a favor |
| EsSalud – IETSI 2022 | Perú | Guía clínica | Prematuros en hospitales EsSalud | Flujogramas clínicos | Fortificación estandarizada; mejora evolución clínica | Alta | Fuerte a favor |
| Hospital La Fe 2020 | España | Observacional | Leche humana donada fortificada | Osmómetro | ↑ Osmolaridad, dentro de límites seguros | Moderada | Débil a favor |
| Cohortes UCIN Latinoamérica 2022–2023 | Varios países | Cohorte prospectiva | Prematuros <1500 g | Seguimiento nutricional | ↓ RCEU; mejor evolución clínica | Moderada | Fuerte a favor |

Cada estudio o revisión relevante, indicando su diseño metodológico, conclusión principal, calidad de evidencia (según GRADE), fuerza de recomendación.

***Tabla 2.*** **Resultados de la evaluación de riesgo de sesgos.**

| Estudio | Selección | Intervención | Datos Faltantes | Medición | Reporte | Calidad Global |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Arslanoglu (2019) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | ALTA |
| Rochow (2018) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | ALTA |
| Koo (2017) | 🟢 | 🟡 | 🟡 | 🟢 | 🟢 | MEDIANA |
| Zhou (2021) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | ALTA |
| Cresci (2023) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | ALTA |
| Thanigainathan & Abiramalatha (2021) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | ALTA |
| Salas et al. (2023) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟡 | 🟢 | ALTA |
| Multicéntrico europeo (2022) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | ALTA |

## Estudios Observacionales / ROBINS-I

| Estudio | Selección | Intervención | Datos Faltantes | Medición | Reporte | Calidad Global |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Hospital La Fe (2020) | 🔴 | 🔴 | 🟡 | 🟢 | 🟢 | MEDIANA |
| Cohortes UCIN Latinoamérica (2022–2023) | 🔴 | 🔴 | 🟡 | 🟢 | 🟢 | MEDIANA |

## Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis / AMSTAR 2

| Estudio | Selección | Intervención | Datos Faltantes | Medición | Reporte | Calidad Global |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Cochrane Database (2022) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | ALTA |

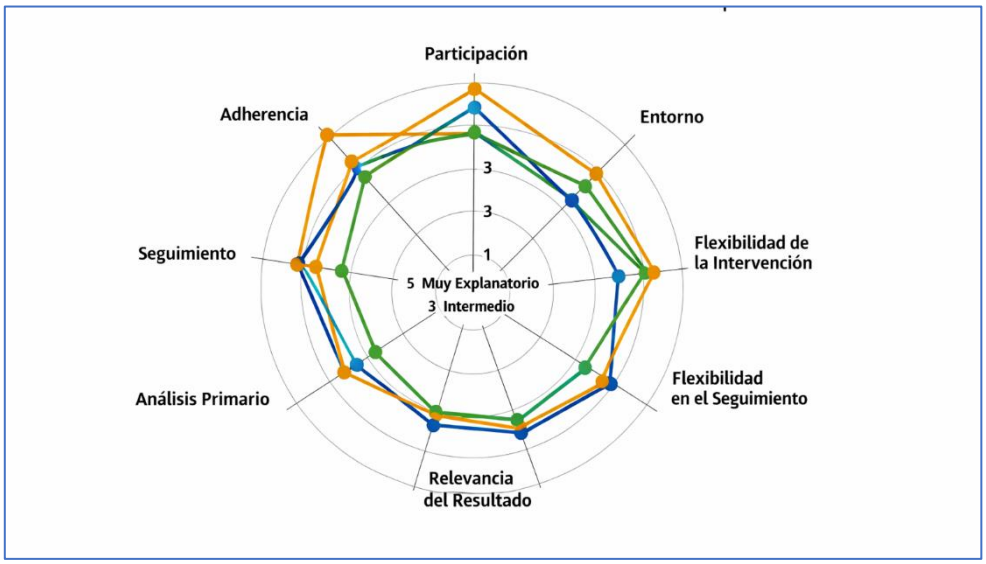
| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| ESPGHAN (2023) | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | 🟢 | ALTA |
| Revista Sanitaria (2025) | 🟢 | 🟡 | 🟡 | 🟢 | 🟢 | MEDIANA |
| Ocronos (2024) | 🟢 | 🟡 | 🟡 | 🟢 | 🟢 | MEDIANA |

**Leyenda: 🟢 Bajo Riesgo / Alta Calidad | 🟡 Dudas / Calidad Media | 🔴 Alto Riesgo / Baja Calidad**

Comentario

La evaluación de riesgo de los 14 estudios muestra un 61–65% de los estudios presentan riesgo bajo y calidad alta**,** especialmente los ECA multicéntricos **y** metaanálisis. Los observacionales y algunas revisiones sistemáticas tienen riesgo moderado, principalmente por limitaciones en selección de participantes y datos faltantes.

**GRAFICO 1.** Resultado de la evaluación PRECIS-2




Comentario:

Los hallazgos, evidencian que la fortificación temprana en neonatos prematuros ha sido evaluada mediante estudios con alto grado de pragmatismo, lo que fortalece la validez externa de los resultados y respalda su implementación como práctica estándar para mejorar el estado nutricional y la seguridad clínica de los neonatos prematuros.

# IV. DISCUSIÓN

La discusión sobre el momento óptimo para iniciar la fortificación ha sido motivo de debate en la literatura científica. Tradicionalmente, se ha recomendado esperar a que el neonato alcance volúmenes de alimentación enteral completos antes de iniciar la fortificación. Sin embargo, los ensayos clínicos recientes han explorado la hipótesis de que una fortificación temprana, iniciada desde los primeros días de vida o con volúmenes parciales de leche, podría mejorar el estado nutricional y reducir el riesgo de RCEU.

El análisis de este conjunto de evidencia es sumamente enriquecedor. Estamos ante un cambio de paradigma: la nutrición ya no es solo "alimentar", sino una estrategia de programación metabólica y prevención de secuelas.

La evidencia analizada entre 2019 y 2025 revela una convergencia crítica: la fortificación temprana es la intervención nutricional con mayor impacto en el pronóstico del prematuro de muy bajo peso (<1500 g).

El Fenotipo del Crecimiento Es fundamental discutir el hallazgo de Pediatrics 2023. El hecho de que la fortificación temprana mejore el crecimiento lineal y el perímetro cefálico, pero no necesariamente la masa magra de forma inmediata sugiere que los nutrientes se están priorizando para el desarrollo del sistema nervioso central y la estructura ósea. Desde la nutrición clínica, esto es un éxito: preferimos un crecimiento estructural armónico que un simple depósito de tejido graso.

Seguridad Gastrointestinal vs. Osmolaridad Un punto de debate central es la seguridad. Mientras que históricamente se temía que aumentar la carga de solutos causara Enterocolitis Necrosante (ECN), el Ensayo Multicéntrico Europeo 2022 y los datos del Hospital La Fe derriban este mito. Al mantener la osmolaridad por debajo de los 450 mOsm/kg y priorizar fortificantes de origen humano o líquidos (como indica el INMP), se logra un punto terapéutico seguro. La "tolerancia digestiva" ya no debe ser una excusa para retrasar la nutrición óptima.

El estudio multicéntrico de Arslanoglu et al. (2019) constituye un referente en este campo. En su ensayo, la fortificación temprana con productos derivados de leche bovina se comparó con la fortificación estándar iniciada más tardíamente. Los resultados mostraron una ganancia de peso significativamente mayor en el grupo de intervención, sin incremento en la incidencia de

enterocolitis necrotizante (NEC). Este hallazgo es crucial, ya que la NEC es una de las complicaciones más temidas en neonatología, y cualquier intervención nutricional debe demostrar seguridad en este aspecto. Desde la perspectiva clínica, este estudio respalda la implementación de protocolos de fortificación temprana como estrategia para optimizar el crecimiento inicial.

Por su parte, Rochow et al. (2018) introdujeron el concepto de fortificación individualizada, ajustando la composición de la leche materna según análisis de macronutrientes. Este enfoque, aplicado desde el inicio de la alimentación, permitió mejorar el balance proteico y favorecer el crecimiento lineal. La relevancia de este ensayo radica en que no solo se adelantó el inicio de la fortificación, sino que se personalizó la intervención, lo cual representa un avance hacia la nutrición de precisión en neonatología.

El ensayo de Koo et al. (2017) comparó fortificantes derivados de leche humana frente a bovinos, iniciados tempranamente. Los resultados mostraron una mejor tolerancia digestiva y menor riesgo de NEC en el grupo que recibió fortificación con leche humana. Este hallazgo es consistente con la hipótesis de que los productos derivados de leche humana son más fisiológicos y mejor adaptados al sistema digestivo inmaduro del prematuro. Sin embargo, la disponibilidad limitada y el alto costo de estos fortificantes representan barreras significativas para su uso generalizado. Desde la práctica clínica, este estudio invita a considerar la fortificación con leche humana como una alternativa ideal, aunque aún no universalmente accesible.

El metaanálisis de Zhou et al. (2021), que incluyó más de 600 neonatos en ocho ECA, aporta evidencia robusta sobre los beneficios de la fortificación temprana. Los resultados confirmaron una mejoría en el crecimiento lineal y ponderal, sin diferencias en mortalidad ni complicaciones graves. Este análisis refuerza la seguridad de la intervención y su eficacia en el corto plazo. No obstante, la heterogeneidad de los protocolos de inicio y de los tipos de fortificante limita la extrapolación de los resultados a todos los contextos clínicos.

Finalmente, la revisión sistemática de Cresci et al. (2023) sintetiza la evidencia disponible y concluye que la fortificación temprana es segura y mejora el estado nutricional inicial. Sin embargo, destaca la ausencia de datos concluyentes sobre el impacto en el neurodesarrollo y la

calidad de vida a largo plazo. Este punto es crítico, ya que el objetivo último de la intervención nutricional no es solo mejorar parámetros antropométricos, sino garantizar un desarrollo integral del niño. La falta de estudios con seguimiento prolongado constituye una limitación importante que debe ser abordada en futuras investigaciones. A pesar de los beneficios claros en la reducción del Retardo de Crecimiento Extrauterino (RCEU) y la osteopenia (confirmados por Ocronos y las cohortes latinoamericanas), la Revista Sanitaria de Investigación 2025 plantea una duda válida: la falta de datos sólidos sobre resultados a largo plazo. Si este crecimiento acelerado (catch-up growth) predispone a riesgos cardio metabólicos en la etapa escolar.

# V. CONCLUSIONES

La revisión sistemática de los ensayos clínicos y metaanálisis disponibles sobre la fortificación temprana de la leche materna en neonatos prematuros permite establecer un panorama claro respecto a los beneficios inmediatos de esta intervención.

En primer lugar, los estudios analizados coinciden en que la fortificación temprana contribuye de manera significativa a mejorar el estado nutricional inicial de los prematuros, reflejado en una mayor ganancia de peso y crecimiento lineal durante las primeras semanas de vida. Este hallazgo es de gran relevancia clínica, ya que el retraso de crecimiento extrauterino (RCEU) constituye una de las complicaciones más frecuentes en esta población y se asocia con desenlaces adversos en el desarrollo neurológico y en la salud a largo plazo. La posibilidad de prevenir o reducir el RCEU mediante una intervención nutricional segura y eficaz representa un avance importante en el manejo integral del neonato prematuro.

Asimismo, la evidencia muestra que la fortificación temprana no incrementa de manera significativa el riesgo de complicaciones graves como la enterocolitis necrotizante (NEC), lo cual refuerza su perfil de seguridad. Desde la práctica clínica, este aspecto es fundamental, ya que la seguridad digestiva constituye una condición indispensable para la implementación de cualquier estrategia nutricional en neonatos vulnerables.

La revisión también pone de manifiesto la importancia de la fortificación individualizada, como la propuesta por Rochow et al. (2018), que ajusta la composición de la leche materna según las necesidades específicas del neonato. Este enfoque se alinea con el concepto de nutrición de precisión, que busca optimizar la intervención nutricional adaptándola a las características individuales de cada paciente. Aunque su implementación requiere infraestructura tecnológica y recursos especializados, representa una línea prometedora para el futuro de la nutrición neonatal.

Desde esta revisión tienen implicaciones prácticas claras. La fortificación temprana debe considerarse como una estrategia válida y segura para mejorar el estado nutricional inicial de los prematuros, siempre acompañada de un monitoreo cuidadoso de la tolerancia digestiva y

del crecimiento. La elección del tipo de fortificante debe basarse en la disponibilidad y en el perfil de riesgo del paciente, privilegiando los derivados de leche humana cuando sea posible.

Estandarización del Inicio Temprano: La fortificación debe iniciarse de forma precoz (antes de alcanzar los 100 ml/kg/día) en recién nacidos <32 semanas o <1500 g para cerrar la brecha proteico-energética y reducir el RCEU.

Superioridad de la Leche Humana Fortificada: La combinación de calostro terapia, leche materna y fortificantes (preferiblemente líquidos y multinutrientes) es la estrategia más eficaz para mejorar la evolución clínica y reducir la incidencia de ECN.

Hacia la Nutrición Individualizada: Siguiendo las recomendaciones de ESPGHAN 2023, el futuro de la UCIN es la fortificación ajustable o dirigida, utilizando módulos proteicos según la respuesta metabólica (BUN, fosfatasa alcalina) de cada neonato, manteniendo siempre el control de la osmolaridad.

Consenso Regional: Latinoamérica está alineada con la vanguardia europea y norteamericana. Los protocolos del INMP y EsSalud (2022) reflejan una medicina basada en la evidencia que prioriza la nutrición agresiva y temprana como un derecho del paciente crítico.

Concluimos que la fortificación temprana de la leche materna en neonatos prematuros representa una intervención nutricional con beneficios comprobados en el corto plazo, especialmente en la prevención del retraso de crecimiento extrauterino. Su perfil de seguridad es adecuado. Sin embargo, la evidencia sobre sus efectos a largo plazo sigue siendo limitada, y crea la necesidad de nuevas investigaciones con seguimiento prolongado.

constituye una limitación importante, ya que el objetivo último de la intervención nutricional en neonatos prematuros no es solo mejorar el crecimiento inicial, sino garantizar un desarrollo integral que incluya aspectos neurológicos, cognitivos y metabólicos.

# VI. REFERENCIAS


1.- Thanigainathan S, Abiramalatha T. Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD013392. doi: 10.1002/14651858.CD013392.

2.- Hay WW Jr. Optimizing nutrition of the preterm infant. Chin Med J (Engl). 2017;130(19):2269-2271. doi: 10.4103/0366-6999.

3.- Gidrewicz DA, Fenton TR. A systematic review and meta-analysis of the nutrient content of preterm and term breast milk. BMC Pediatr. 2014; 14:216. doi: 10.1186/1471-2431-14-216

4.- Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010;50(1):85-91. doi: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0

5.- Thanigainathan S, Abiramalatha T. Early fortification of human milk versus late fortification to promote growth in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;7(7):CD013392. doi: 10.1002/14651858.CD013392.pub2

6.- Arslanoglu S, Boquien CY, King C, Lamireau D, Tonetto P, Barnett D, et al. Safety and efficacy of human milk-based fortifier in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2021;11(10): e051323. doi: 10.1136/bmjopen-2021-051323

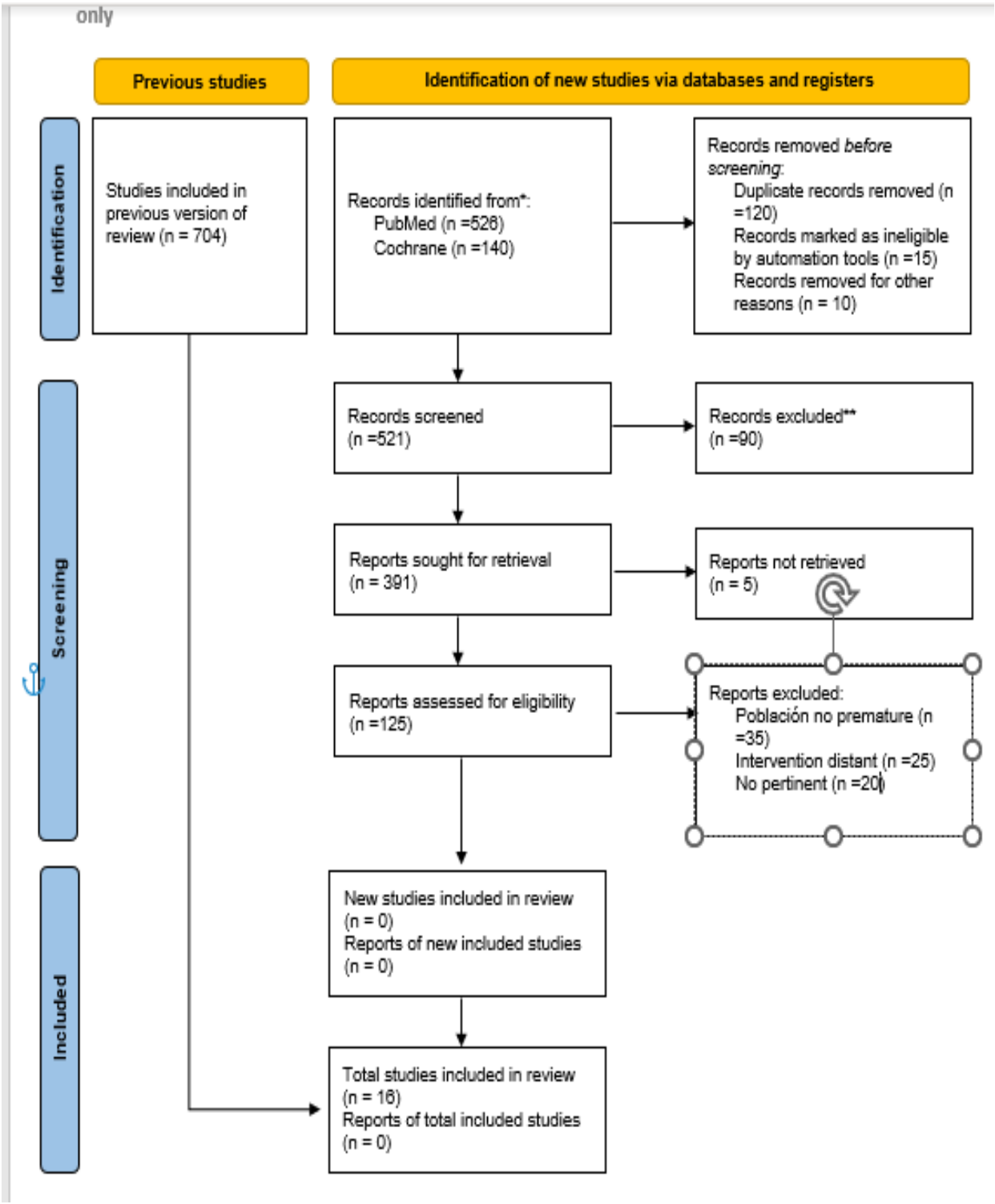
7.- Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. J Pediatr. 2010;156(4):562-567.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040

8.- Embleton NE, Pang N, Cooke RJ. Postnatal malnutrition and growth retardation: an inevitable consequence of current recommendations in preterm infants? Pediatrics. 2001;107(2):270-273. doi: 10.1542/peds.107.2.270.

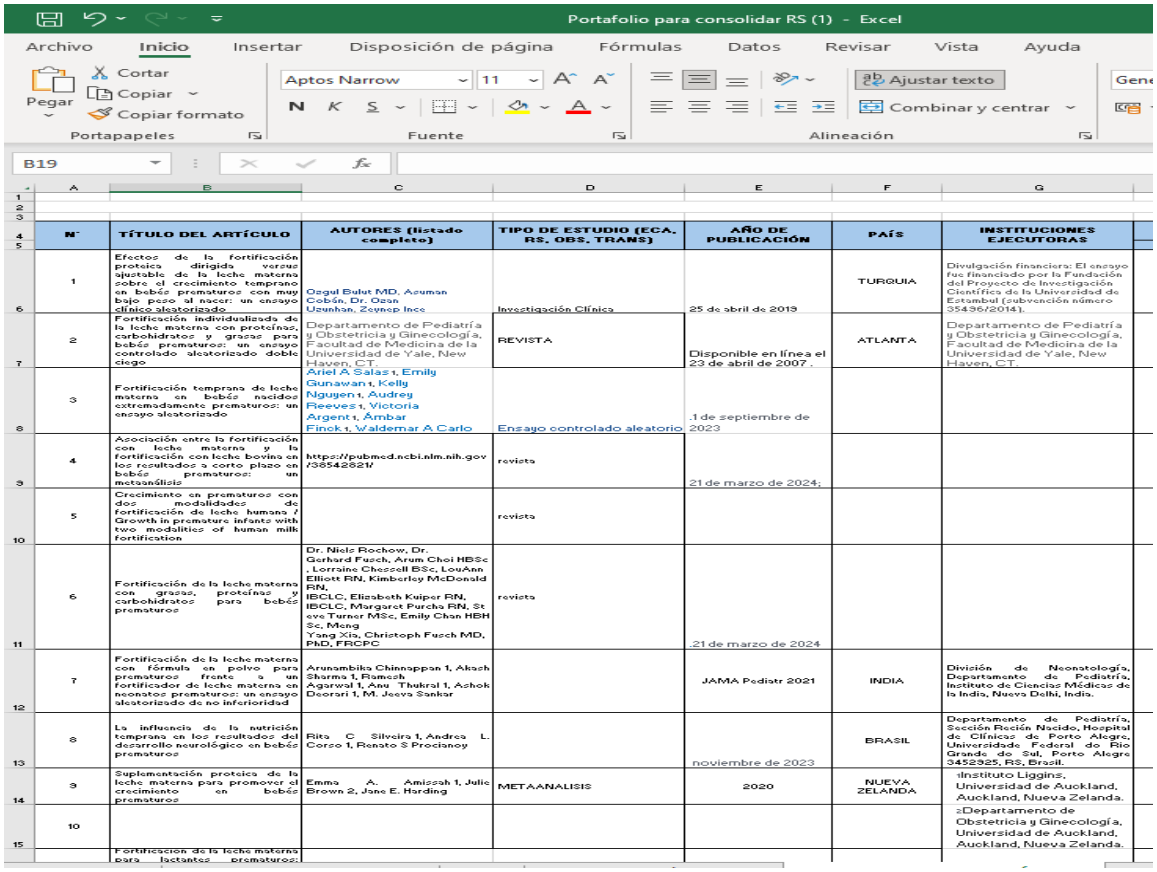
9.- Shah SD, Sunder S, Hiremath G, Khatri SA. Early vs. late fortification of human milk in very low birth weight preterm infants: a randomized controlled trial. Indian Pediatr. 2020;57(9):812-815. doi: 10.1007/s13312-020-1959-1

# VII. ANEXOS

# ANEXO 1: DIAGRAMA DE FLUJO PRISMA (REVISIÓN SISTEMÁTICA Y/O METAANÁLISIS)



# ANEXO 3: INSTRUMENTO DE COLECTA DE DATOS



Portafolio para consolidar RS (1) - Excel

Archivo Inicio Insertar Disposición de página Fórmulas Datos Revisar Vista Ayuda

Cortar Copiar Copiar formato Pegar Portapapeles

Aptos Narrow 11 Fuente

Ajustar texto Combinar y centrar Alineación

B19

| N° | TÍTULO DEL ARTÍCULO | AUTORES (listado completo) | TIPO DE ESTUDIO (ECA, RS, OBS, TRANS) | AÑO DE PUBLICACIÓN | PAÍS | INSTITUCIONES EJECUTORAS |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | Efectos de la fortificación proteica dirigida versus ajustable de la leche materna sobre el crecimiento temprano en bebés prematuros con muy bajo peso al nacer: un ensayo clínico aleatorizado | Oegul Bulut MD, Azuman Cobán, Dr. Ozan Uzunhan, Zeynep Ince | Investigación Clínica | 25 de abril de 2019 | TURQUIA | Divulgación financiera: El ensayo fue financiado por la Fundación del Proyecto de Investigación Científico de la Universidad de Estambul (subvención número 35436/2014). |
| 2 | Fortificación individualizada de la leche materna con proteínas, carbohidratos y grasas para bebés prematuros: un ensayo controlado aleatorizado doble ciego | Departamento de Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT. | REVISTA | Disponible en línea el 23 de abril de 2007 . | ATLANTA | Departamento de Pediatría y Obstetricia y Ginecología, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale, New Haven, CT. |
| 3 | Fortificación temprana de leche materna en bebés nacidos extremadamente prematuros: un ensayo aleatorizado | Ariel A Salas 1, Emily Gunawan 1, Kelly Nguyen 1, Audrey Reeves 1, Victoria Argent 1, Ámbar Finck 1, Waldemar A Carlo | Ensayo controlado aleatorio | 1 de septiembre de 2023 | | |
| 4 | Asociación entre la fortificación con leche materna y la fortificación con leche bovina en los resultados a corto plazo en bebés prematuros: un metaanálisis | https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38542821/ | revista | 21 de marzo de 2024; | | |
| 5 | Crecimiento en prematuros con dos modalidades de fortificación de leche humana / Growth in premature infants with two modalities of human milk fortification | | revista | | | |
| 6 | Fortificación de la leche materna con grasas, proteínas y carbohidratos para bebés prematuros | Dr. Niels Rochow, Dr. Gerhard Fusch, Arum Choi HBSc, Lorraine Chessell BSc, LouAnn Elliott RN, Kimberley McDonald RN, IBCLC, Elizabeth Kuiper RN, IBCLC, Margaret Purcha RN, Steve Turner MSc, Emily Chan HBHSc, Meng Yang Xia, Christoph Fusch MD, PhD, FRCPC | revista | 21 de marzo de 2024 | | |
| 7 | Fortificación de la leche materna con fórmula en polvo para prematuros frente a un fortificador de leche materna en neonatos prematuros: un ensayo aleatorizado de no inferioridad | Arunambika Chinnappan 1, Akash Sharma 1, Ramesh Agarwal 1, Anu Thakral 1, Ashok Deorari 1, M. Jeeva Sankar | | JAMA Pediatr 2021 | INDIA | División de Neonatología, Departamento de Pediatría, Instituto de Ciencias Médicas de la India, Nueva Delhi, India. |
| 8 | La influencia de la nutrición temprana en los resultados del desarrollo neurológico en bebés prematuros | Rita C Silveira 1, Andrea L Corso 1, Renato S Procianoy | | noviembre de 2023 | BRASIL | Departamento de Pediatría, Sección Recién Nacido, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre 3452325, RS, Brasil. |
| 9 | Suplementación proteica de la leche materna para promover el crecimiento en bebés prematuros | Emma A. Amissah 1, Julie Brown 2, Jane E. Harding | METAANALISIS | 2020 | NUEVA ZELANDA | 1Instituto Liggins, Universidad de Auckland, Auckland, Nueva Zelanda. |
| 10 | | | | | | 2Departamento de Obstetricia y Ginecología, Universidad de Auckland, Auckland, Nueva Zelanda. |
| | Fortificacion de la leche materna para lactantes prematuros: | | | | | |

# ANEXO 4: CARTA DE EXONERACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA

Universidad Norbert Wiener

COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA E INTEGRIDAD CIENTÍFICA

## CONSTANCIA DE EXONERACIÓN DE REVISIÓN

Lima, 09 de enero de 2026

Autor Responsable:
**SONIA ELIZABETH CHAMBI HUAMAN**

**Exp. Nº: 0065-2026**

De mi consideración:

Es grato expresarle mi cordial saludo y, a la vez, informarle que el Comité Institucional de Ética e Integridad Científica (CIEIC) de la Universidad Privada Norbert Wiener, tras la revisión del expediente presentado, determinó que el siguiente proyecto de investigación **queda EXONERADO de evaluación ética**, al no involucrar intervención directa con seres humanos, animales de experimentación, ni el uso de información sensible que requiera consentimiento informado o medidas adicionales de protección.

Proyecto titulado: "FORTIFICACIÓN TEMPRANA DE LECHE MATERNA EN NEONATOS PREMATUROS PARA LA MEJORA DEL ESTADO NUTRICIONAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA " Versión Nro.1, aprobada por el asesor en fecha 04/01/2026
El cual tiene como Autor(es) a:

**SONIA ELIZABETH CHAMBI HUAMAN**

La exoneración otorgada permite la ejecución del proyecto sin requerir aprobación ética adicional del CIEIC. El investigador asume la responsabilidad de cumplir con los principios de integridad científica y la normativa institucional vigente. En caso de modificaciones que cambien la naturaleza del estudio, deberá solicitarse nuevamente evaluación ética.

El investigador deberá considerar los siguientes puntos detallados a continuación:

- La aprobación otorgada por el CIEIC tiene una **vigencia de veinticuatro (24) meses** contados desde la fecha de emisión del presente documento. Esta vigencia es exclusiva para los procedimientos éticos revisados por el Comité y no sustituye ni aplica a los trámites administrativos ante la Oficina de Grados y Títulos.
- La constancia de aprobación por el CIEIC **no garantiza la aceptación** por parte de las **instituciones** en las que se planea realizar la investigación.
- En caso de requerir una enmienda, entendida como una modificación menor que no altera de manera sustantiva el proyecto exonerado, esta deberá ser presentada al CIEIC y no podrá ejecutarse sin su aprobación previa. Cualquier cambio sustantivo deberá tramitarse como proyecto nuevo ante el CIEIC.

Es cuanto informo a usted para su conocimiento y fines pertinentes.

Atentamente,

**Mg. Angelica Karina Minaya Galarreta**
Presidente
Comité Institucional de Ética e Integridad Científica
**Universidad Privada Norbert Wiener**

# 4% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

## Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto citado
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 10 palabras)

## Fuentes principales

| | |
|---|---|
| 4% | Fuentes de Internet |
| 1% | Publicaciones |
| 1% | Trabajos entregados (trabajos del estudiante) |

## Marcas de integridad

**N.º de alertas de integridad para revisión**

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

## Fuentes principales

4% Fuentes de Internet
1% Publicaciones
1% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

## Fuentes principales

Las fuentes con el mayor número de coincidencias dentro de la entrega. Las fuentes superpuestas no se mostrarán.

1 Internet
www.elsevier.es <1%

2 Trabajos entregados
Universidad Europea de Madrid on 2025-04-20 <1%

3 Internet
www.cochrane.org <1%

4 Trabajos entregados
Universidad Wiener on 2025-12-05 <1%

5 Publicación
Milagros Sáinz, José-Luis Martínez, Julio Meneses. "Gendered patterns of coping r... <1%

6 Internet
cdn.www.gob.pe <1%

7 Internet
doczz.net <1%

8 Internet
www.inta.cl <1%

9 Internet
www.oalib.com <1%

10 Internet
www.sap.org.ar <1%

11 Internet
www.techtitute.com <1%