

Impacto de la estimulación olfativa con leche materna, en el crecimiento y desarrollo de los recién nacidos prematuros

Carlos Fabián Resino.

Tesis - Doctor en Medicina y Cirugía - Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas

Aprobada: 5 de Diciembre de 2016



Impacto de la estimulación olfativa con leche materna, en el crecimiento y desarrollo de los recién nacidos prematuros por Carlos Fabián Resino se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**Impacto de la estimulación olfativa con leche
materna, en el crecimiento y desarrollo de los
recién nacidos prematuros.**

Trabajo de Tesis para optar al título de Doctor en Medicina y Cirugía

Sr. Méd. Carlos Fabián Resino

CORDOBA, NOVIEMBRE 2016

Director de Tesis

Prof. Dr. Pedro Roberto Moya

Comisión de tesis

Prof. Dra. Marta Fiol de Cúneo

Prof. Dra. Ana Eugenia Faas

Dedicatoria

A mis padres: José y Elba Isabel

A mi hermana Sandra

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento a los integrantes de la comisión de tesis, con especial mención a mi director el Prof. Dr. Pedro Roberto Moya, la persona que ha motivado a realizar este trabajo, por su dedicación, conocimientos y aportes brindados, por el espíritu docente que en él nunca cesa.

A las Profesoras Doctoras Marta Fiol de Cúneo y Ana Eugenia Faas quienes sirvieron de guía y aportaron sus experiencias en la elaboración de esta Tesis Doctoral.

Un especial agradecimiento a mis alumnos y ex alumnos de la carrera de Post Grado de Neonatología del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (H.U.M.N), y al plantel de Enfermería del Servicio de Neonatología por su apoyo incondicional.

Mi reconocimiento a profesores, médicos colegas, docentes y no docentes del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba, y todos aquellos que de una forma u otra colaboraron en la realización del presente trabajo.

Finalmente, al Altísimo, y a los recién nacidos que nacen prematuramente, destinatarios de este esfuerzo.

A todos ellos mi reconocimiento.

Reglamento de Carrera de Doctorado

Artículo 30:

"LA FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON
LAS OPINIONES DE ESTA TESIS".

INDICE

Portada	
Comisión de Doctorado	II
Dedicatoria	III
Agradecimientos	IV
Artículo 30	V
Índice	VI
Resumen	VII
Abstract	IX
Introducción	1
Material y Métodos	11
Resultados	16
Discusión	27
Bibliografía	36
Anexo	42

Resumen

Introducción: El sentido del olfato, juntamente con el gusto, es uno de los sentidos más primitivos, no siendo considerado esencial para la vida y supervivencia en los humanos adultos, pero cumple un rol importante en los recién nacidos como componente principal de la relación madre-hijo (apego), facilitando el crecimiento y desarrollo, el cual no sólo depende del aporte calórico e hídrico que se ofrece con la alimentación, sino también del factor psicoafectivo que genera dicha relación.

El uso de claves sensoriales maternas como el olor del líquido amniótico, calostro y de leche de madre madura, teniendo en cuenta de que existe una memoria prenatal, permitiría al recién nacido prematuro relacionar estas claves con su madre y de esta forma se lograría la continuidad del medioambiente intrauterino con el extrauterino.

El objetivo de este ensayo clínico, es demostrar que la estimulación olfativa de los prematuros con leche materna facilitaría el crecimiento, mejorando la curva de peso sin tener que incrementar el aporte hídrico y calórico, lo que evitaría complicaciones relacionadas con la sobrehidratación y la sobrealimentación.

Tipo de estudio: ensayo clínico longitudinal y prospectivo.

Población y muestra: recién nacidos prematuros (26 a 36 semanas de edad post-gestacional), nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba (HUMN. FCM.UNC) y que presentaron al momento del estudio estabilidad neurocardiorrespiratoria.

La muestra analizada fue de 47 recién nacidos prematuros (24 masculinos y 23 femeninos), el promedio de edad gestacional de 32,7 semanas y su distribución aleatoria en los cuatro grupos estudiados. (Muestreo probabilístico, aleatorización estratificada por medio de sobre cerrado).

Se compararon tres modelos de estimulación con un grupo control.

- Grupo de estimulación con chupete: n 12
- Grupo de estimulación olfativa con leche: n 13
- Grupo de estimulación con chupete y leche: n 12
- Grupo de estimulación habitual (control): n 10.

Procedimiento: los bebés recibieron diferentes tipos de estímulos según el grupo del que formaban parte. Los del grupo leche, fueron estimulados con hisopos impregnados con leche materna a 2 cm de la nariz durante 2 minutos, tres veces al día, por cinco días consecutivos. Los del grupo chupete- leche recibieron estímulos olfativos de la misma forma que el grupo anterior más succión no nutritiva con chupete durante igual tiempo. El grupo chupete recibió estimulación pautada con el pacificador durante los mismos tiempos que los anteriores. El grupo control no recibió ningún estímulo reglado salvo los habituales. Todos los grupos presentaron igual condición clínica e igual aporte hídrico y calórico, siendo alimentados mediante el método de Gavage por sonda orogástrica. Los procedimientos fueron registrados por medio de filmaciones, las que se utilizaron posteriormente para el análisis comportamental.

Se compararon las curvas de peso de los diferentes grupos, frecuencia cardíaca y saturación transcutánea de oxígeno, durante los cinco días de estimulación, tiempo de duración del ensayo clínico.

Resultados: Se demostró que el grupo estimulado con leche presentó una curva de peso óptima respecto al grupo control con una pendiente significativa evidenciada por medio de

análisis de regresión lineal ($p < 0,005$), el grupo estimulado con chupete también presentó una curva de ganancia de peso aceptable, pero al ser éste un elemento inerte no genera una relación psicoafectiva en la diada madre-bebé. El grupo que recibió doble estimulación (chupete-leche), es el que menos peso gana, probablemente por el gasto energético que implica succionar, más responder con movimientos corporales ante la estimulación olfativa, o sea la sumatoria de las dos actividades comportamentales.

El análisis de la saturación de oxígeno transcutáneo no reveló cambios significativos en los diferentes momentos del estudio; no así la frecuencia cardíaca, la cual mostró franco incremento en el momento de presentación del estímulo independiente del tipo (leche, chupete, chupete-leche).

Respecto a lo comportamental, otro de los tópicos analizados en este estudio, se observó que el grupo que recibió estímulo con leche de madre, presentó una mayor respuesta expresada por medio de movimientos corporales generales en cada momento de estimulación, manteniéndola en el tiempo, confirmando la capacidad de los recién nacidos para reconocer y discriminar un estímulo olfatorio por medio de test de habituación-des habituación.

Conclusiones: Este ensayo clínico revela la importancia del sentido del olfato en los recién nacidos prematuros, utilizando clave olfativa materna (olor a leche de madre) para el crecimiento de este grupo de niños, los cuales presentan una memoria prenatal olfativa que le permiten relacionar olores de origen materno como el líquido amniótico, calostro y leche madura con su madre, generando una continuidad del lecho intrauterino con el ambiente extrauterino, restableciendo un puente psicoafectivo, que permitiría una curva de peso durante los primeros días de vida acorde a la que hubiera tenido dentro del vientre materno, de esta forma se lograría el objetivo de peso de alta hospitalaria más rápidamente, acortando los tiempos de internación, sin tener que aumentar el aporte calórico ni el hídrico, evitando las complicaciones de estas conductas como la sobrehidratación y la sobrealimentación. Esto determinaría un impacto psicosocial en la relación madre-bebé y en el terreno de la salud pública, al facilitar el ingreso del recién nacido a la sociedad en forma más temprana y al disminuir los gastos provocados por las internaciones prolongadas en las Unidades de Neonatología.

Summary

Introduction: The sense of smell, together with the taste, is one of the most primitive senses. It is not considered essential for life and survival in adult humans, but it plays an important role in the newborns as a main component of mother-child relationship (attachment), facilitating growth and development, which depends not only on the caloric and water contribution offered with the feeding, but also on the psychoaffective factor generated from mother-baby relationship.

The use of maternal sensory keys as the amniotic fluid, colostrum and breast milk smell, taking into account that there is a prenatal memory, would allow the preterm newborn relate these keys with his mother and thus there would be continuity with the intrauterine and the extrauterine environment.

The aim of this clinical trial is to demonstrate that olfactory stimulation of preterm infants with breast milk would facilitate growth than improve the weight curve without increasing the contribution of water and calories, which would avoid complications related to fluid overloading and overfeeding.

Type of study: longitudinal and prospective clinical trial.

Population and sample: preterm neonates (26 to 36 weeks post-gestational age), born at the University Hospital of Maternity and Neonatology, Medical Science Faculty, Cordoba National University, Argentina (HUMN. FCM. UNC) who at the time of the study had neurological and cardiorespiratory stability.

The sample analyzed was 47 preterm newborn (24 male and 23 female), the average of gestational age of 32.7 weeks and their random distribution in the four groups studied. (Probabilistic Sampling, randomization stratified by sealed envelope).

Three models of stimulation were compared with a control group.

- Pacifier stimulation group: n 12
- Olfactory milk stimulation group: n 13
- Pacifier and milk stimulation group: n 12
- Habitual stimulation group (control): n 10.

Procedure: The babies received different types of stimuli according to the group they were in. In the milk group, they were stimulated with impregnated swabs with breast milk at 2 cm from the nose for 2 minutes, three times a day, for five consecutive days. The pacifier -milk group received more non-nutritive sucking with pacifier olfactory stimuli in the same way as the previous group for equal time. The Pacifier group received stimulation scheduled with the pacifier the same time as the previous ones. The control group did not receive any stimulus regulated except the usual ones. All groups had the same clinical condition and the same water and calories contribution, being fed by the gavage method by orogastric catheter. The procedures were recorded by filming, which were subsequently used for behavioral analysis.

The weight curves of the different groups, the heart rate and the oxygen transcutaneous saturation on the five stimulation days, during the time the clinical trial lasted, were compared.

Results: It was demonstrated that the group stimulated with milk presented an optimal weight curve in relation to the control group with a significant slope evidenced by means of linear regression analysis ($p < 0.005$), the group stimulated with pacifier also presented a curve of acceptable weight gain but, since it is an inert element that does not generate affective relationship in the dyad baby-mother, it would not be the ideal method of stimulation for growth of the premature newborn. The group that received double stimulation (pacifier-milk), is the one that won less weight, probably because of the energy wasted in breast-feeding, and also because they responded with body movements to olfactory stimulation, that is to say the result of the two behavioral activities.

Transcutaneous oxygen saturation analysis did not reveal significant changes in the different stages of the study; but it is not the case of the heart rate, which showed areal increase of independent type stimulus (milk, pacifiers, and pacifier-milk) at the time of presentation.

In relation to the behavior, another topic analyzed in this study, it was observed that the group that received stimulus with breast milk, presented a greater response expressed by general body movements in every moment of stimulation, keeping it during the time.

Conclusions: This clinical trial reveals the importance of the smell sense in the preterm newborn, using maternal olfactory key (breast milk smell) for the growth of this group of children, which have a prenatal olfactory memory that allows them to relate the smell of maternal origin such as amniotic fluid, colostrum and mature milk with the mother, generating a continuity from the intrauterine bed to the extrauterine environment and restoring a psychoaffective bond, which would allow a curve of weight during the first days of life according to the one they had been within the maternal womb. In these conditions babies would reach the weight expected to leave hospital more quickly, shortening the time within the hospital, without increasing the caloric or the water contribution preventing the complications from behaviors as fluid overloading and overfeeding. This can cause a psychosocial impact in the baby-mother relationship and in the public health field, facilitating the entry of the newborn to the society earlier and reducing the expenditure of a long time at hospital Neonatal Units.

INTRODUCCIÓN

La vía olfatoria: importancia en el feto y el recién nacido

Anatomía y fisiología del olfato

El sistema olfativo, es un sistema sensorial químico, no estrictamente esencial para la vida de los adultos humanos, a diferencia de las otras especies de animales en los cuales es imprescindible para la supervivencia.

El olfato en los animales rige el comportamiento alimentario, localización y selección de la pareja, delimitación territorial y de senderos y recepción de señales de alarma (1). Los quimiorreceptores que intervienen en el olfato de los vertebrados son altamente especializados y para muchos de estos animales es su ventana al mundo (2), no así en el humano en el que la percepción del medio externo está centrada en la visión.

Los mamíferos terrestres presentan dos tipos de sistemas olfatorios anatómica y fisiológicamente distintos, uno el sistema olfatorio principal y el sistema vomeronasal, este último relacionado con los distintos tipos de conductas (3).

Si bien los humanos son considerados especie microsmática o sea rudimentaria en lo que respecta al sentido del olfato, este es indispensable en la etapa prenatal y neonatal, cumpliendo un rol de suma importancia, facilitando el mecanismo de apego, estableciendo un puente sensorial entre la madre y el bebé que permite el normal desarrollo psiconeurobiológico (4).

Aunque en las especies microsmáticas el olfato está menos desarrollado, son capaces de distinguir miles de olores aún en concentraciones muy reducidas; el ser humano percibe entre un rango de 5000 a 10000 olores diferentes (5).

El olfato a igual que el gusto, son considerados sentidos viscerales por su íntima relación con las funciones gastrointestinales y sus receptores, que son quimiorreceptores, se encuentran, el primero en una porción especializada de la mucosa nasal, esta área en los animales macrosmáticos está altamente

desarrollada, en el humano es pequeña con una extensión de aproximadamente 5 cm² y 60 μ de grosor, ubicada en el techo de la cavidad nasal, cercano al tabique (zona poco aireada). Cada receptor es una neurona, con una vida media de entre 30 y 90 días, que se regenera continuamente a partir de células precursoras en forma similar a la epidermis y a otros tejidos como el respiratorio o el gastrointestinal, siendo la mucosa olfatoria el lugar del organismo donde el sistema nervioso está más próximo al mundo exterior (1,6).

Procesamiento de la información quimiosensorial

Existe una íntima relación entre el sentido del gusto y olfato, esto fue corroborado por medio de estudio de imágenes como la resonancia magnética nuclear (RMN) y tomografía por emisión de positrones (PET), observándose la predominancia del hemisferio cerebral derecho, lóbulo temporal derecho, ante la presencia de un olor (memoria no verbal), mientras que el lóbulo temporal izquierdo está relacionado con la memoria verbal; así también se observó que se expresan simultáneamente áreas del cerebro relacionado con el gusto del mismo lado (ínsula anterior y girus post central inferior), la activación del hipocampo derecho y del núcleo dorsal medial del tálamo derecho que recibe conexiones aferentes desde la corteza pre piriforme temporal, lo que confirmaría la participación de éstas estructura en el procesamiento de la información olfativa (7). Otros investigadores demostraron la participación de ambos hemisferios, tanto el lóbulo temporal derecho como el izquierdo, en la memoria olfativa (8).

Los receptores olfativos son estimulados por sustancias químicas presentes en el aire (sustancias odorantes u odoríferas) que se disuelven en el moco de la mucosa nasal, generando una respuesta eléctrica (9) y ya son funcionales a las 11 semana de edad gestacional (10).

La mucosa o epitelio olfatorio además de las células receptoras presentan proteínas fijadoras de olor (PFO) sintetizadas por las glándulas nasales laterales y por la glándula de Bowman, cuya función es ofrecer las moléculas odoríferas en solución a los receptores, removerlos y protegerlos de las altas concentraciones de ellas.

El mecanismo de transducción de los olores se lleva a cabo en la membrana celular de los cilios o en la parte bulbar de las dendritas de las neuronas receptoras que protruyen hacia la cavidad nasal, este es un complejo mecanismo donde están involucradas numerosas proteínas fijadoras de olor, AMPc como segundo mensajero e inositoltrifosfato (IP₃) (11,12) que activan los canales iónicos dejando entrar Na⁺ y Ca⁺⁺ produciendo una leve despolarización de la membrana (potencial generador); la presencia de calcio intracelular abre los canales de cloro activados por calcio lo que aumenta aún más la despolarización (5,13).

La vía olfatoria no requiere de un relevo talámico inicial para proyectarse al área neocortical, sino que el mensaje es enviado a la corteza piriforme (arquicorteza), centro especializado de información olfatoria y desde ésta zona, a través del tálamo recién transmite la información al área de asociación de la neocorteza (14). Cada neurona (receptores) tiene dendritas cortas y gruesas extendidas hacia la mucosa llamadas bastones que a través de cilias se proyectan al moco, sus axones perforan la lámina cribosa del etmoides y penetran en el bulbo olfatorio, terminando entre las dendritas de las células mitrales formando sinapsis (glomérulos olfatorios), los axones de las células mitrales pasan a la corteza olfatoria a través de las estrías olfatorias intermedias y laterales.

La corteza olfatoria está conformada por el núcleo olfatorio anterior, la corteza prepiriforme, el tubérculo olfatorio, la amígdala corticomedia y la corteza entorrinal transicional, estructuras parte del sistema límbico, cada una con funciones diferentes.

El núcleo olfatorio anterior se relaciona con la coordinación de la corteza olfatoria contralateral y con la transferencia de memoria de un lado al otro, la corteza piriforme se relaciona con la discriminación olfatoria y probablemente con la percepción consciente, la amígdala y el hipotálamo intervendrían en la respuesta emocional y motivacional a los estímulos olfativos y la corteza entorrinal en la memoria olfativa (15).

En estudios realizados en animales, se logró asociar distintas áreas del cerebro con la memoria olfativa, por medio de la detección de la proteína gen FOS que indicaría la estimulación de estas áreas ya que esta proteína aumenta ante la

presencia de estímulos de las regiones cortical olfatoria (zona entorrinal, piriforme, frontal medial, orbito frontal), como así también en la amígdala cortical, recreando de esta forma un mapa de la corteza olfatoria, mediante la utilización de anticuerpos contra el gen FOS; en condición de anosmia, la expresión FOS es indetectable (16,26). El área posterior de la corteza piriforme y la corteza entorrinal ha sido relacionada con la memoria olfativa. En la formación de la memoria olfatoria transitoria además de la corteza entorrinal también está implicada la corteza perirrinal, donde se observa un aumento de la expresión del *gen FOS*, reflejando la contribución de esta estructura a la memoria a corto plazo (16,17).

La importancia del sentido del olfato para la vida humana fue claramente expuesta en el año 2004 por los premios Nóbeles de Medicina y Fisiología, Dra. Linda Buck y Richard Axel quienes descubrieron las proteínas receptoras del olfato y la organización del sistema olfatorio (2). Estos receptores unidos a la proteína G (GPCRs) son expuestos en forma intermitente a los diferentes olores debido a que los animales terrestres presentan flujo de aire, o de agua (en los acuáticos) turbulentos, que hace que el estímulo que recibe de una fuente sea discontinuo (2), a su vez, estas neuronas receptoras de olores tienen especificidad, expresando solo un tipo o pequeño número de genes (18,19).

Además de las familias de genes de receptores olfatorios también se encuentra una familia paralela de pseudo genes que por mutación filogenética se inhibieron a través de su evolución, en el caso de los humanos además de las 400 familias de genes para receptores olfatorios también existe un número similar de pseudo genes (52%), esto se conoce como selección Darwiniana positiva (11,20), incremento de números de genes en algunas especies, como en los mamíferos superiores y pseudogenización masiva en otros como en los humanos y en los primates mayores donde predomina el sentido de la visión, que cuando adquieren la visión tricromática declinan el número de familia de receptores olfatorios activos por el predominio de la vista sobre el olfato (2,21,22).

Aprendizaje y memoria olfativa: bases del apego temprano, ontogenia de las respuestas a estimulación quimiosensorial.

Los recién nacidos humanos pueden detectar y discriminar olores de baja intensidad transportados por los humores biológicos y su preferencia estaría marcada por la exposición repetida a una clave sensorial, respuesta que se objetiva por la actividad motora independiente de la edad, ya que apenas nace el ser humano a igual que otros mamífero se orienta a la búsqueda del pezón para la obtención de alimento (23,24,25).

El sistema quimiorreceptor nasal también se encuentra maduro para la discriminación hedónica siendo operativo desde el primer día de nacimiento en recién nacidos términos y pretérminos (3,19,26). A las 28,29 semanas de gestación se pueden observar respuestas de tipo motoras comportamentales ante la presencia de estímulos olorosos, principalmente en la expresión facial, evidenciado por el “Baby Facial Action Coding System”, y cambio en el patrón respiratorio ante la presentación de olores agradables, como el de vainilla, que incrementa la frecuencia respiratoria, ocurriendo lo contrario con olores poco agradables (anethol), observándose decremento del ritmo (25). Esto certifica la capacidad de detección y de discriminación olfatoria de los recién nacidos; que también se puede comprobar mediante resonancia magnética nuclear (RMN), tomografía por emisión de positrones (PET), potenciales evocados olfatorios (PEO) y variación de la saturación de hemoglobina cerebral (NIRS), como índice de detección y tratamiento de la información olfativa a nivel cerebral (10,17,24).

Los recién nacidos humanos son organismos altriciales, que necesitan de la asistencia básica de sus progenitores (tutores) para la supervivencia, aquellos que nacen prematuros tienen inmadurez de sus órganos y sistemas y la relación madre –niño mediante el apego clásico (contacto piel a piel, ocular, voz materna), a veces es imposible por su situación médico-clínica (internaciones en áreas críticas neonatales); por lo tanto utilizando un sentido tan primitivo pero indemne y maduro como el olfato y apelando al principio de que existe una memoria olfativa instalada desde la etapa fetal (prenatal), certificada por ensayos clínicos, en donde los recién nacidos humanos reconocen y tienen preferencia por el olor a líquido amniótico y luego por el calostro y leche de su propia madre, o sea claves

olfativas maternas, se lograría restablecer el puente del vínculo entre el binomio madre-bebé (23,27,28,29).

El aprendizaje olfativo fetal no sólo se presenta en los humanos sino también se comprobó que existe en otros fetos de mamíferos como las ratas, conejos y ovejas, cuyas madres fueron inyectadas con sustancias aromáticas en el líquido amniótico (30).

Se conoce que la conformación del apego es imprescindible para el crecimiento y desarrollo de los mamíferos humanos; que el factor afectivo cumple un rol relevante en este aspecto y que el sentido del olfato es una herramienta muy útil pero poco investigada para lograr alcanzar las metas del desarrollo integral de un recién nacido prematuro. Estudios realizados demuestran que la estimulación olfatoria con un olor familiar es capaz de reducir el estrés provocado por la separación del recién nacido de su madre (31), también de estimular la alimentación, disminuir la inestabilidad respiratoria y aumentar el umbral de dolor ante procedimientos traumáticos como la intubación endotraqueal y venopunción (10,32).

FUNDAMENTACIÓN

El crecimiento pondoestatural y la recuperación nutricional del recién nacido prematuro en el ambiente extrauterino está relacionado con el aporte calórico-proteico, la tolerancia y absorción de los nutrientes por el intestino, con los patrones conductuales de succión-deglución y con factores psicoafectivos íntimamente relacionados con el apego (33).

El desafío principal frente a esta situación es mantener un ritmo de crecimiento acorde a la edad gestacional, como lo venía realizando in útero, a razón de 25 a 30 g diarios, lo cual es muy difícil de concretar ya que no se puede reproducir completamente el nicho ecológico intrauterino en un recién nacido prematuro internado en una unidad de cuidados intensivos. Particularmente esta situación clínica impide la alimentación por pecho materno como también aquella

C.F.R.

por biberón, debido a la inmadurez fisiológica de la coordinación de la succión-deglución y a los soportes técnicos, como la ventilación mecánica respiratoria, necesaria para paliar los problemas de la inmadurez pulmonar de estos recién nacidos. En tanto esto ocurra estos niños son alimentados por sonda orogástrica utilizando generalmente una leche de fórmula artificial, ya que no en todas las situaciones se dispone de leche materna.

En lo concerniente al estímulo de succión, el cual está presente desde la etapa prenatal, investigaciones realizadas en las últimas décadas han podido demostrar que la succión no nutritiva con chupete durante la alimentación por sonda orogástrica facilitaría en los prematuros el desarrollo de este estímulo, como así también modularía la motilidad gastrointestinal favoreciendo la vasodilatación mesentérica postprandial, disminuyendo el tránsito intestinal, permitiendo una mayor utilización de las calorías absorbidas; los mismos investigadores además observaron disminución del ritmo cardíaco y relajación, favoreciendo el sueño y el crecimiento, disminuyendo el consumo habitual de calorías que requiere durante el llanto y la actividad motora; (2,3,13,15,16,23,30,34), aunque también es importante destacar que esta forma de estimulación podría desencadenar un gasto energético extra con impacto en la ganancia ponderal por el esfuerzo que la succión propiamente dicha representa; en una palabra optimizaría la maduración de los patrones de succión-deglución, pero no necesariamente la curva de crecimiento del recién nacido prematuro en un medio externo y artificial (incubadora).

El aparato digestivo que durante la vida intrauterina sólo recibe líquido amniótico deglutido con fines tróficos, no cumpliendo un rol primordial en la nutrición, pasa a ser protagonista principal en esa función para lo cual habitualmente no está maduro, dependiendo esta maduración de distintos factores, entre ellos, edad gestacional, estimulación trófica temprana, uso prenatal de corticoides (3,34).

No es menos importante también la transición del hábitat físico, desde un medio acuático como el intrauterino a un medio aéreo como el extrauterino, ya que la percepción de los estímulos sensoriales en intensidad y calidad son diferente en ambos medios.

El sistema olfatorio, desarrollado completamente desde las 28 semanas de edad gestacional en la especie humana (16,28,32), permite que el cerebro reciba información de tipo sensorial olfativa. Esto establecería un puente entre el nicho fetal y neonatal (35) lo que determina que al nacer el recién nacido identifique olores como el del líquido amniótico de su propia madre y de la secreción láctea temprana (calostro), poniendo en juego complejos procesos de memoria prenatal (25,29). Investigaciones han argumentado la importancia de estos procesos para iniciar y perpetuar con éxito el proceso de la alimentación que comienza con el reconocimiento olfativo del pezón (6,9,16,17,26,36).

Estudios realizados por medio de espectrofotometría de masa y cromatografía de gas, confirmaron que el líquido amniótico y el calostro, tienen similitudes química y hedónica (10) y estaría relacionado con el tipo de alimentación materna durante la gestación (11,12,29,37), como así también se comprobó por medio de estos métodos de análisis, que muestras de líquidos amnióticos de distintas madres, son químicamente diferentes o sea que forma parte del hábitat particular del feto (38).

A medida que el recién nacido crece, pierde interés por el olor al líquido amniótico y al calostro inclinándose preferencialmente hacia la leche madura, cambio favorecido por el estímulo olfativo repetitivo al que es sometido mientras se alimenta (3,10,25). Esto llevaría a afirmar que el RN no sólo posee memoria prenatal sino que es capaz de desarrollar patrones de conductas olfativas tempranas que le permitirían su supervivencia, poniendo en evidencia la alta plasticidad del cerebro humano en lo que respecta a la función olfativa en la etapa inicial de desarrollo (35); de esta forma el concepto de memoria prenatal, postulada por Rousseau (10), desplaza a la teoría propuesta por James en 1890 donde consideraba al recién nacido como una página en blanco para ser escrita acorde a su medioambiente. Es de destacar que la memoria adquirida en la etapa prenatal puede ser demostrada inmediatamente desde el nacimiento (0,5 a 8 hs de vida) o más tarde hasta los 5 a 6 meses de edad (39).

Es importante internalizar el concepto que el recién nacido prematuro puede utilizar herramientas adquiridas en la etapa prenatal para aplicarlas en la etapa posnatal, la percepción de los olores debería ser utilizada como estrategia

para la continuidad del bienestar fetal. La capacidad de detección y discriminación de los olores establecería una forma particular de apego, y conociendo la importancia que esto significa para el desarrollo de los bebés, no solo contribuiría al crecimiento sino también al neurodesarrollo. Otro de los beneficios de la utilización del sentido del olfato sería el de disminuir el gasto energético que genera entre otras cosas el llanto (31).

Este ensayo clínico pretende demostrar que la estimulación olfativa pautada con leche de su propia madre, en los recién nacidos prematuros alimentados por sonda orogástrica contribuiría a optimizar la curva de peso en su crecimiento extrauterino sin tener necesariamente que aumentar el aporte hídrico, ni el calórico recomendado, de esta forma contrarrestaría los efectos negativos de la sobrehidratación y de la sobrealimentación en éste grupo etario, que han sido asociadas a trastornos respiratorios, cardiovasculares y a enfermedades metabólicas en la vida adulta respectivamente.

HIPÓTESIS

La estimulación olfativa con leche materna de recién nacidos prematuros, alimentados con método de gavage por sonda orogátrica con leche de fórmula artificial en las salas de internaciones neonatales, facilitaría la optimización de la curva ponderal sin necesidad de aumentar el aporte hídrico y calórico, evitando los efectos negativos de la sobrehidratación y sobrealimentación.

OBJETIVO GENERAL

Analizar diferentes modelos, con y sin estimulación alimentaria, en recién nacidos prematuros, durante la alimentación por sonda orogátrica mediante método de gavage con leche de fórmula para prematuros, comparándolos con la estimulación olfativa con leche de sus propias madres y su relación con la curva de peso.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Comparar curva ponderal y variables fisiológicas como saturación transcutánea de oxígeno y ritmo cardiaco en cuatro grupos de prematuros con características similares, alimentados por método de gavage por sonda orogátrica con leche de fórmula, con diferentes tipos de estimulación alimentaria: a) con succión no nutritiva con chupete, b) con estimulación olfativa con leche de su madre, c) con los dos anteriores en forma simultánea y d) con estimulación habitual (grupo control).
- Analizar en los grupos estudiados mediante registros fílmicos las reacciones comportamentales (reactividad motora corporal general).

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de Estudio

Ensayo clínico aleatorizado no enmascarado longitudinal y prospectivo, aprobados por los comités de Ética e Investigación del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología .FCM. UNC (CIEIS) y del Consejo de Evaluación Ética de la Investigación en Salud (CoEIS) del Ministerio de Salud Pública de la Provincia de Córdoba , que además contó con un subsidio de la Secretaria de Ciencia y Técnica, FCM,UNC (SECYT 214/20 10-2472).

Población y Muestra

Recién nacidos prematuros hospitalizados, mayores de 26 semanas y menores de 36 semanas de edad gestacional (E.G.) de ambos sexos, nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología (FCM, UNC), que presentaron estabilidad neurocardiorespiratoria al momento del estudio, sin requerimiento de drogas inotrópicas y cuyos padres o tutores aceptaron ingresar al ensayo clínico, firmando el consentimiento informado.

La muestra analizada fue de 47 recién nacidos prematuros (24 masculinos y 23 femeninos), el promedio de edad gestacional de 32,7 semanas y su distribución aleatoria en los cuatro grupos estudiados. (Muestreo probabilístico, aleatorización estratificada por medio de sobre cerrado)

- Grupo de estimulación con chupete: n= 12
- Grupo de estimulación con leche: n= 13
- Grupo de estimulación con chupete y leche: n= 12
- Grupo de estimulación habitual (control): n= 10

Recursos humanos y materiales

Se utilizaron para este estudio elementos propios de la Terapia Intensiva Neonatal: incubadoras, monitores multiparamétricos, para registrar frecuencia cardíaca y saturación transcutánea de oxígeno; filmadoras; sistemas de C.F.R.

reproducción de imágenes, televisión y monitor, así también se utilizaron chupetes de uso habitual, hisopos para impregnación con leche materna, cronómetro, para medición de tiempo de estimulación y planillas de registros de datos.

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos prematuros mayores de 26 semanas y menores de 36 semanas de E.G.
- Pacientes con estabilidad cardiovascular sin requerimiento de drogas inotrópicas.
- Pacientes con estabilidad respiratoria sin requerimiento de O₂ al momento del estudio.
- Pacientes con estabilidad neurológica (ausencia de hemorragia cerebral, convulsiones o examen físico neurológico anormal).
- Pacientes con consentimiento informado firmado.

Criterios de exclusión:

- Pacientes mayores de 36 semanas de edad gestacional.
- Pacientes con inestabilidad cardiovascular o respiratoria
- Pacientes con malformaciones congénitas mayores o con síndromes genéticos
- Pacientes con encefalopatía hipóxica - isquémica grado II y III.
- Pacientes con hemorragia intraventricular de cualquier grado.
- Pacientes cuyos padres no aceptaron ingresar al estudio.

Variables de estudio

Variables Predictoras

- Edad gestacional corregida de ingreso al estudio.
- Sexo

Variables de intervención

- Estimulación olfativa con leche materna más succión no nutritiva con chupete.
- Estimulación con succión no nutritiva con chupete.
- Estimulación olfativa con leche materna.

Variables de resultado

- Peso diario: gramos día /ganancia de peso diario.
- Frecuencia cardiaca, registrada por monitoreo no invasivo.
- -Saturación transcutánea de oxígeno.
- Valoración de la reactividad corporal ante estímulos presentados como succión no nutritiva y/o leche materna, evaluada por medio de registros fílmicos.

Procedimiento

Los RN que cumplieron con los criterios de inclusión y cuyos padres firmaron el consentimiento informado para entrar en el estudio, fueron divididos en forma aleatoria estratificada, en cuatro grupos.

GRUPO 1: Chupete (n= 12)

Recibieron estímulo con succión no nutritiva con chupete en forma pautada tres veces al día durante dos minutos a la mañana, dos minutos al mediodía y dos minutos a la tarde, durante cinco días consecutivos, este estímulo fue presentado mientras los bebés se alimentaban por método de gavage por sonda orogástrica con leche de fórmula para prematuros .

GRUPO 2: Chupete-Leche (n= 12)

Recibieron estímulo con succión no nutritiva con chupete en las mismas condiciones que el grupo 1 más estimulación olfativa con leche materna a través de un hisopo impregnado con leche de su madre sostenido a dos centímetros de la

nariz del bebé, por un operador miembro del equipo de investigación durante dos minutos tres veces al día, durante cinco días consecutivos.

GRUPO 3: Leche (n= 13)

Recibieron estimulación olfativa con leche de su madre a través de un hisopo impregnado sostenido por un operador miembro del equipo de investigación durante dos minutos tres veces al día durante cinco días consecutivos.

GRUPO 4: Control (n= 10)

Recibieron sólo estímulo habitual, analizados durante cinco días consecutivos cuando presentaron estabilidad cardiorrespiratoria y ritmo regular de aumento de peso.

Se define como estímulo habitual a los cuidados usuales como nidos, estimulación táctil, visual y auditiva entregada por su madre o por el personal de salud y succión no nutritiva con chupete no pautada.

Los bebés de todos los grupos estudiados estuvieron en un estado de alerta tranquilo al momento de la evaluación (Estadio III y IV de Prechtl).

Las estimulaciones regladas bajo ninguna circunstancia limitaron la posibilidad de administrar estimulación habitual estándar de manera no pautada acorde a las necesidades de los recién nacidos.

Cuando los padres o tutores aceptaron entrar al estudio, se procedió a obtener muestras de leche de las propias madres, las cuales fueron fraccionadas en parte iguales en conos de plásticos y conservadas en frízer a -20 °C, para ser utilizadas en cada día de estimulación, las que eran descongeladas una hora previa a comenzar el ensayo.

Una vez que los neonatos presentaron estabilidad cardiorrespiratoria se tomaron las medidas antropométricas basales (peso, talla, perímetro cefálico) y se contabilizó el volumen de leche administrado en centímetros por kilo y por día al momento de comenzar el estudio; estos datos se asentaron en una planilla de registro y luego se comenzó con los estímulos y observaciones pertinentes.

Todos los bebés ingresaron a protocolo con igual aporte hídrico (150 cm/kg/día), e igual aporte calórico (120 cal/kg/día). El modo de alimentación fue por método de gavage por sonda orogástrica utilizando en todos los grupos leche de fórmula para prematuros.

El seguimiento se realizó diariamente con el peso, registro de la saturación transcutánea de oxígeno y frecuencia cardiaca durante el estudio.

Se registraron variables fisiológicas: curvas de pesos de los recién nacidos estudiados cinco días pre estimulación y luego durante los días de estimulación, mientras eran alimentados por sonda orogástrica con método de gavage, las cuales fueron analizadas utilizando el programa STATISTICAL 11.0. Del mismo modo se analizaron la frecuencia cardiaca y la saturación de oxígeno transcutánea, contando con registros pre, intra y post estimulación.

Se investigó el efecto de la estimulación en los integrantes de los cuatro grupos de estudio durante 5 días consecutivos comparando la ganancia de peso diario mediante pruebas de análisis de varianza no paramétricas para medidas repetidas. Se realizaron también análisis de regresión lineal comparando las pendientes de las curvas en los momentos pre estímulo con los momentos de estimulación de cada uno de los grupos. La comparación de las pendientes en los distintos grupos permitió analizar la velocidad del aumento de peso a través del tiempo.

Los pacientes fueron filmados para registrar los movimientos motores generales en su estadio basal, mientras recibieron estimulación y en el momento post estimulación, tres veces al día, durante cinco días consecutivos, tiempo que duró el ensayo. Se procesaron en total 705 videos, tres videos por días de seis minutos de duración por cada bebé estudiado. Los videos analizados fueron aquellos que correspondían a las respuestas comportamentales a claves sensoriales maternas (olor a leche) y a otros estímulos externos como el pacificador o chupete y el análisis se realizó con el mismo programa estadístico utilizando ANAVA mixtos para medidas repetidas estudiando la duración de los movimientos generales, cronometrados en milisegundo, en los distintos momentos de estimulación (mañana, mediodía y tarde) y a través de los días de estimulación (1-5 día).

RESULTADOS

Se analizó el efecto de los distintos tipos de estimulación en el crecimiento de los recién nacidos prematuros que conformaron los cuatro grupos de estudio de este ensayo: chupete, leche, chupete-leche y control, durante 5 días consecutivos. Se compararon los promedios de los pesos diarios mediante pruebas de análisis de varianza no paramétricas para medidas repetidas. Como puede apreciarse en la Figura 1, el grupo estimulado con leche presentó una tendencia de ganancia de peso mayor que los demás grupos, aunque las diferencias no alcanzaron niveles de significación estadística.

Asimismo se aplicaron ANAVA no paramétricos para medidas repetidas, relacionando las curvas de peso de los grupos de estudio (leche, chupete, chupete-leche y control) cinco días previos a recibir cualquier tipo de estimulación y mientras duró la misma (cinco días consecutivos). El grupo leche presentó una mejor curva en relación a los demás grupos, lo que se distinguió claramente del grupo control durante los días de tratamiento, mientras que en los cinco días previos al ensayo estos dos grupos no fueron diferentes. El grupo chupete se asemejó al grupo control durante los primeros cuatro días de tratamiento, advirtiéndose un cambio en la ganancia de peso entre éstos en el día quinto de estimulación. El grupo chupete – leche es el que menos peso ganó antes y durante el tratamiento. Sin embargo, todos los bebés involucrados en este estudio presentaron una habitual ganancia de peso pretratamiento, debido a que se encontraban en fase de recuperación nutricional y de estabilidad cardioneurorespiratoria (Figura 2).

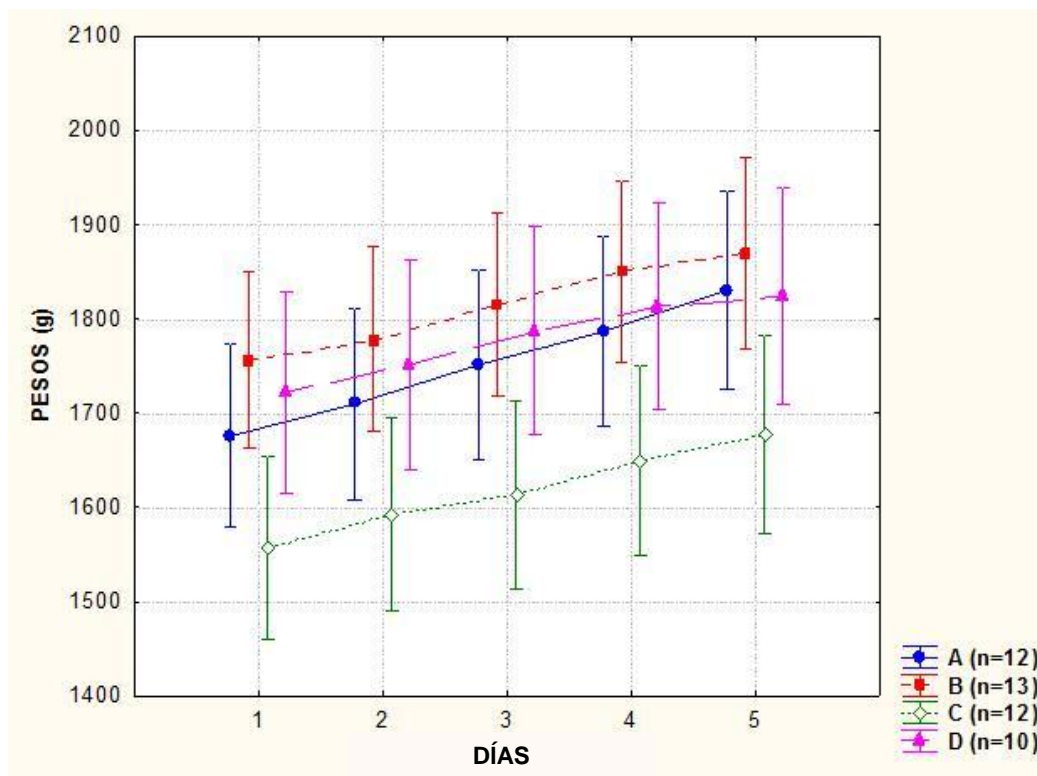


Figura 1: Evolución del peso corporal en recién nacidos prematuros del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, FCM, UNC, sometidos durante cinco días a tratamiento (1 al 5) consistente en exposición de dos minutos, tres veces al día (mañana, mediodía y tarde), a diferentes estímulos: A: chupete, B: leche, C: chupete-leche y D: control (grupo con estimulación habitual, sin ningún otro tipo de estimulación pautada). Los resultados se expresan como $TM \pm ESM$. n= número de casos.

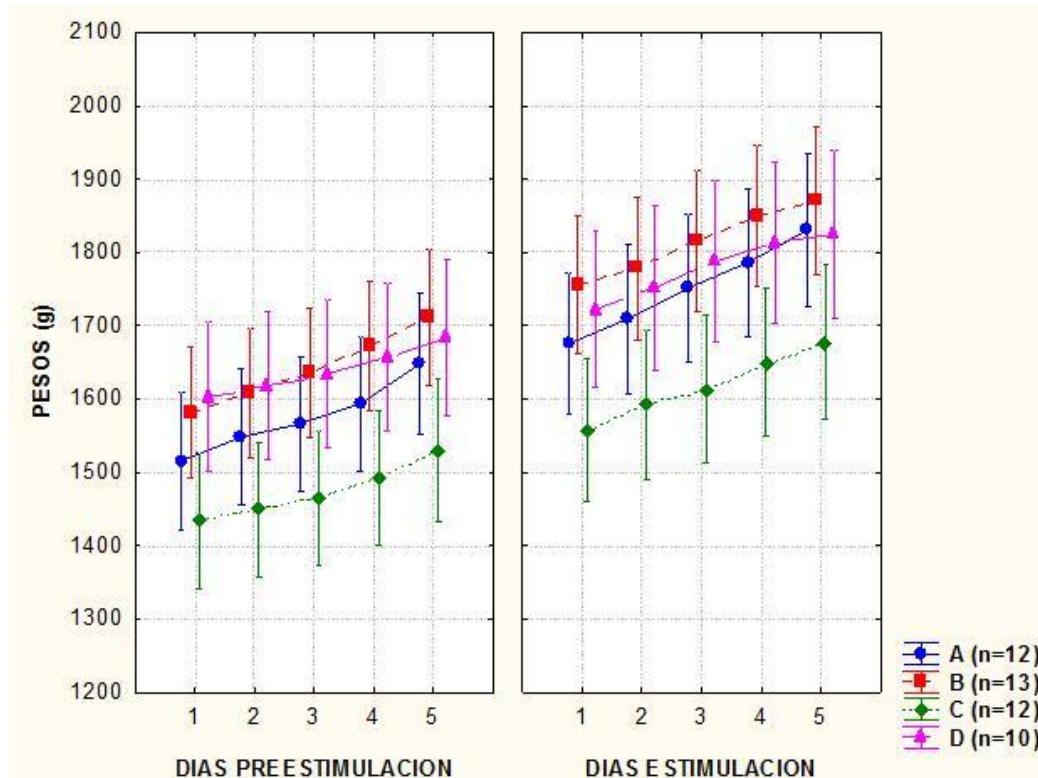


Figura 2: Evolución del peso corporal de neonatos prematuros nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, FCM, UNC, cinco días previos a recibir cualquier estímulo y cinco días consecutivos mientras fueron tratados con: A: chupete, B: leche, C: chupete –leche, D: control, durante dos minutos, tres veces diarias. Los resultado se expresan como $TM \pm ESM$. n= número de casos.

Cabe destacar que el análisis de los promedios de los pesos de los diferentes grupos en los 5 días previos a la estimulación (pesos basales) no mostró diferencias estadísticamente significativas, hallazgo que certifica la homogeneidad de la muestra al inicio de cualquiera de los tratamientos administrados. Esto indica que si bien los pesos de inicio de los bebés que participaron en los grupos de estudio son distintos numéricamente, estadísticamente no son diferentes entre ellos, por lo tanto son grupos homogéneos respecto al peso de ingreso al protocolo de este ensayo clínico (Figura 3).

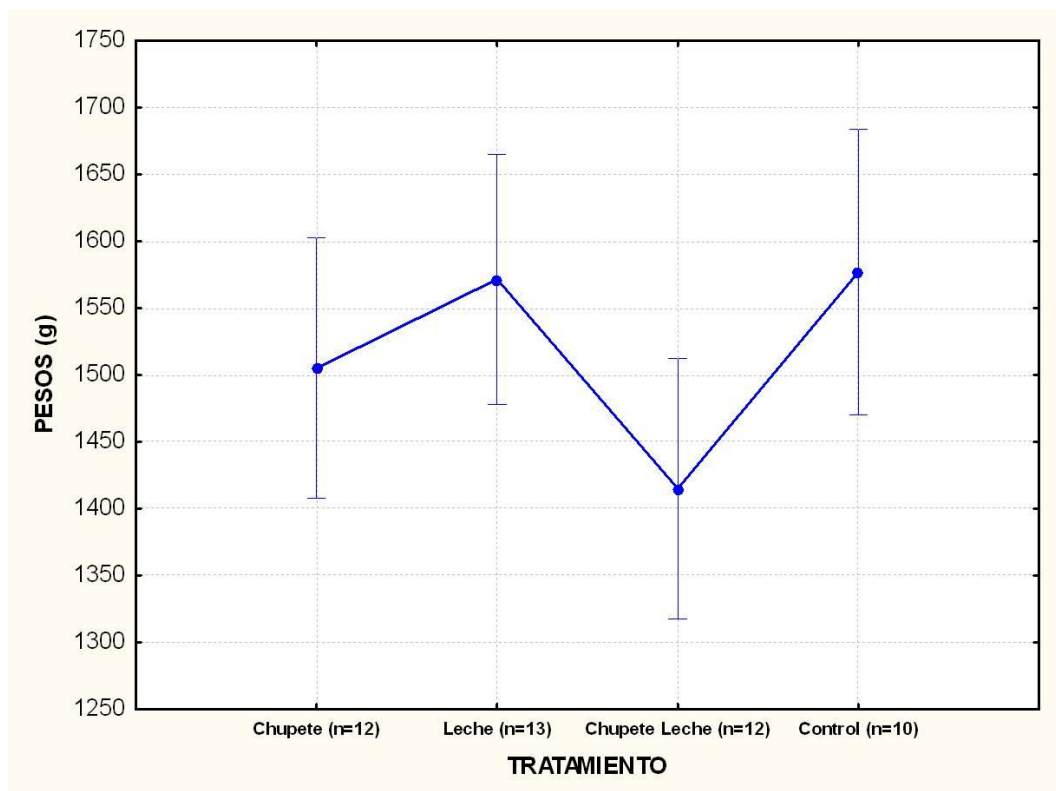


Figura 3: Promedio de los pesos basales sin estímulos pautados de los neonatos que conformaron los grupos de estudio, nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología.FCM, UNC, previo al tratamiento con leche, chupete y chupete leche. Los resultado se expresan como $TM \pm ESM$. n= número de casos. Los resultado se expresan como $TM \pm ESM$. n= número de casos.

Comparando las curvas de peso del grupo estimulado con leche de su propia madre, en relación al grupo control, la curva de ganancia de peso es ascendente en el grupo primeramente citado, mientras que el grupo control muestra un efecto meseta. Este último grupo gana en promedio 20,65 g/día mientras que el grupo estimulado con leche tiene una ganancia de 32,11 g/día (Fig. 4).

Si bien esta tendencia no alcanzó a ser significativa por medio de ANAVA, cuando utilizamos Modelos de Regresión Lineal se objetiva una clara ventaja para el grupo estimulado con leche.

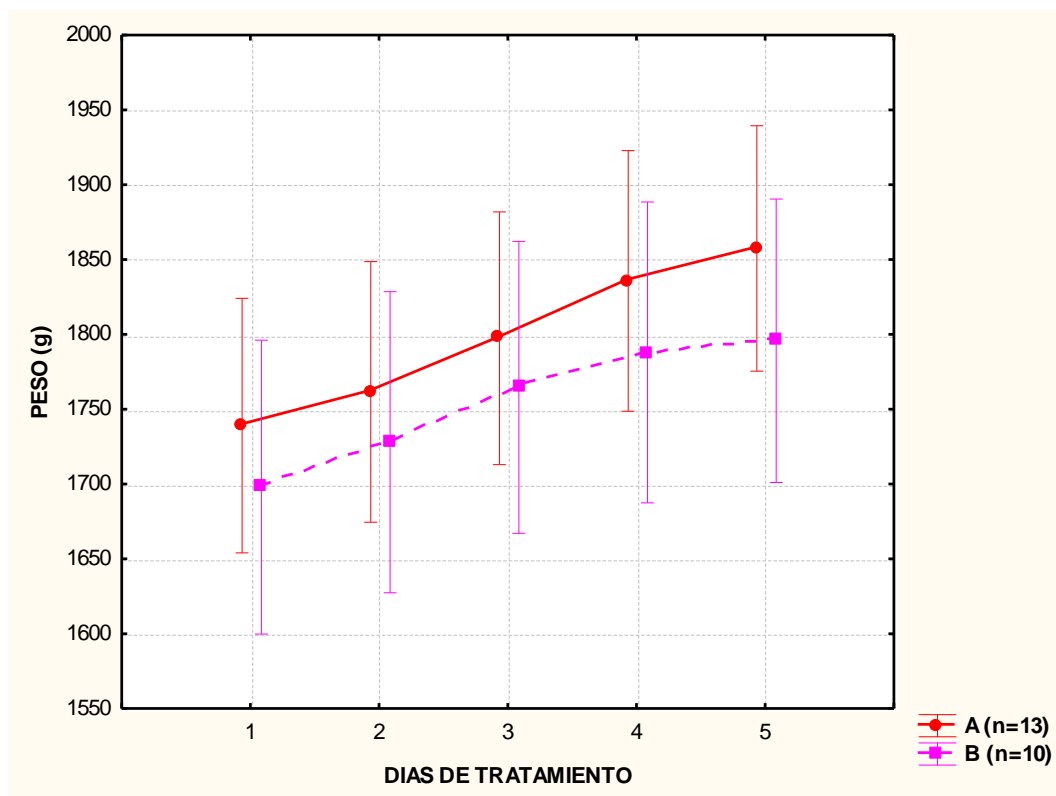
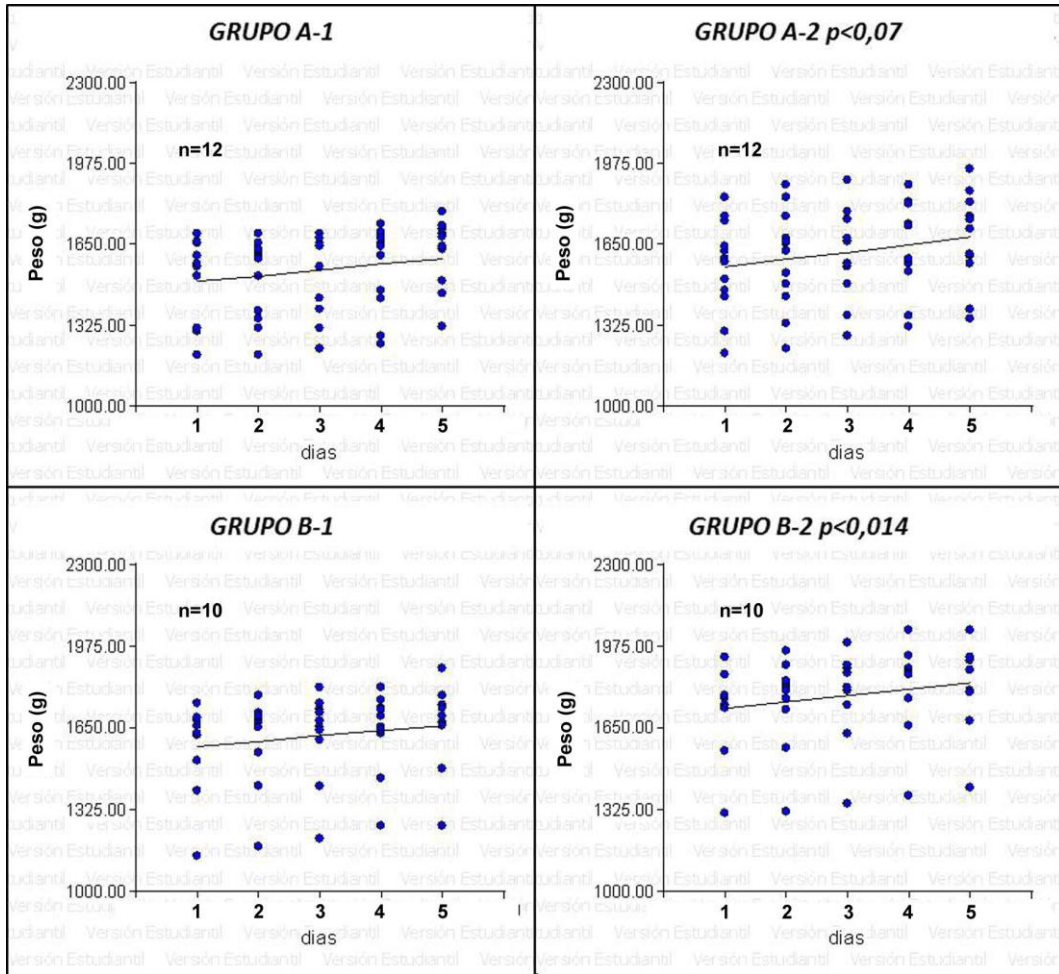


Figura 4. Evolución de los promedios de los pesos diarios (g) de los grupos estimulados Con A: leche o B: control, durante cinco días de tratamiento consecutivos, de neonatos prematuros nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología FCM, UNC. Los resultados se expresan como $TM \pm ESM$. n= número de casos.

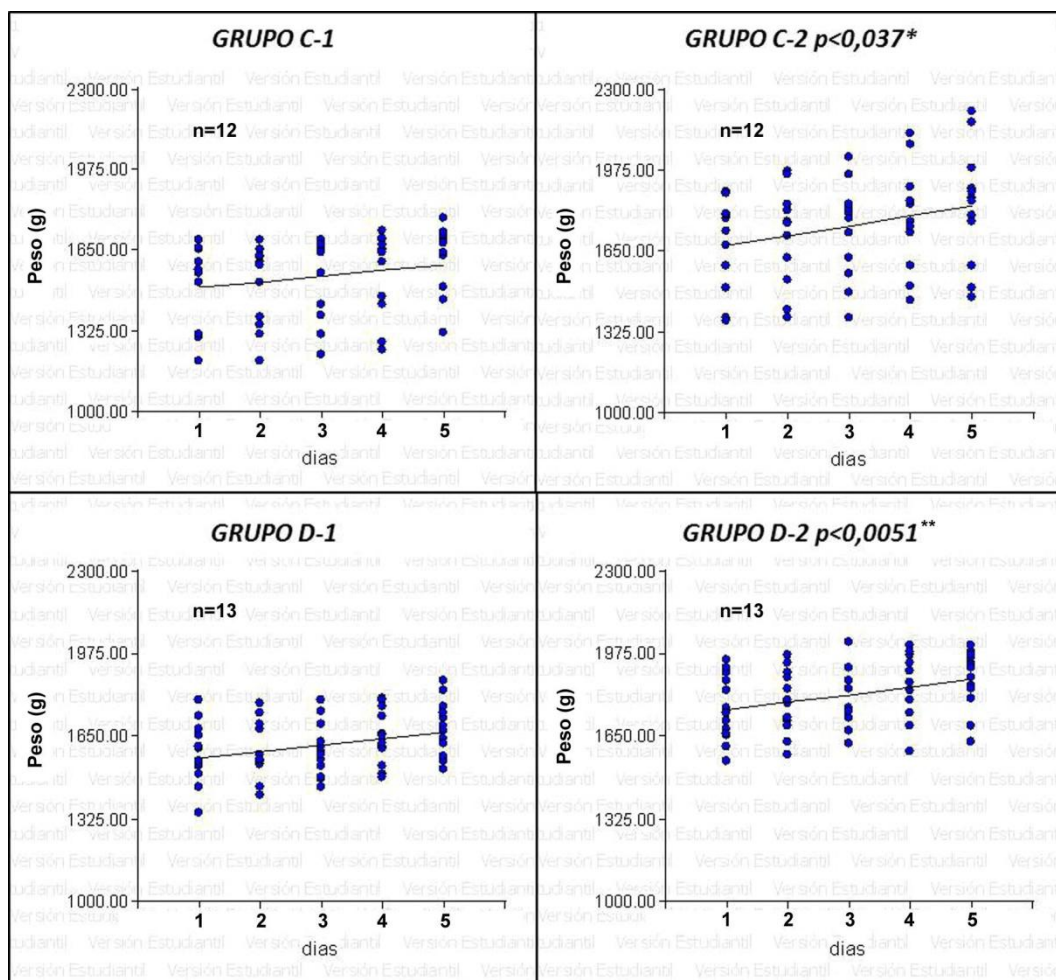
Análisis de regresión lineal

Utilizando Análisis de Regresión Lineal se compararon las pendientes de los momentos pre estímulo con los momentos de estimulación de cada uno de los grupos de estudio. Todos los bebés que recibieron algún tipo de estímulo ya sea leche, chupete o chupete-leche, presentaron una velocidad de ganancia de peso mayor respecto a sus momentos basales con valores estadísticamente significativos: grupo chupete-leche $p < 0,074$ (*borderline*), grupo chupete $p < 0,037$, grupo leche $p < 0,0051$. Al considerar el grupo control, no se observaron diferencias significativas entre la pendiente de los pesos basales y la correspondiente a los registrados en el período de 5 días considerados como estimulación ($p < 0,14$). Si bien los tres grupos estimulados fueron significativos C.F.R.

estadísticamente, el grupo tratado con olor a leche de su madre es el que más claramente mostró esta tendencia concordante con una ganancia promedio de peso de 32,11 g/día; es decir 11,45 g/día más que el promedio de los pesos de todos los grupos antes de recibir cualquier tipo de estimulación, que fue de 20,65 g/día (Figura 5).



////



////

Figura 5. Modelo de regresión lineal donde se compara la pendiente de evolución de pesos en gramos de neonatos prematuros nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología FCM, UNC que conformaron los grupos de estudios: A: estimulación con chupete-leche, B: control, C: estimulación con chupete, D: estimulación con leche, cinco días pre-tratamiento [1], con los cinco días de estimulación consecutiva [2].*: $p < 0,05$; **: $p < 0,01$.

Evaluación de variables fisiológicas

Al analizar los registros de las frecuencias cardíacas (latidos por minuto) durante los dos minutos pre- tratamiento, los dos minutos tratados y los dos minutos post-tratamiento de los grupos que recibieron estimulación (leche, chupete, chupete-leche), independientemente del tipo de tratamiento, el ritmo cardíaco presentó un incremento cada vez que un estímulo era presentado, lo que fue estadísticamente significativo ($p < 0,02$) (Figura 6).

C.F.R.

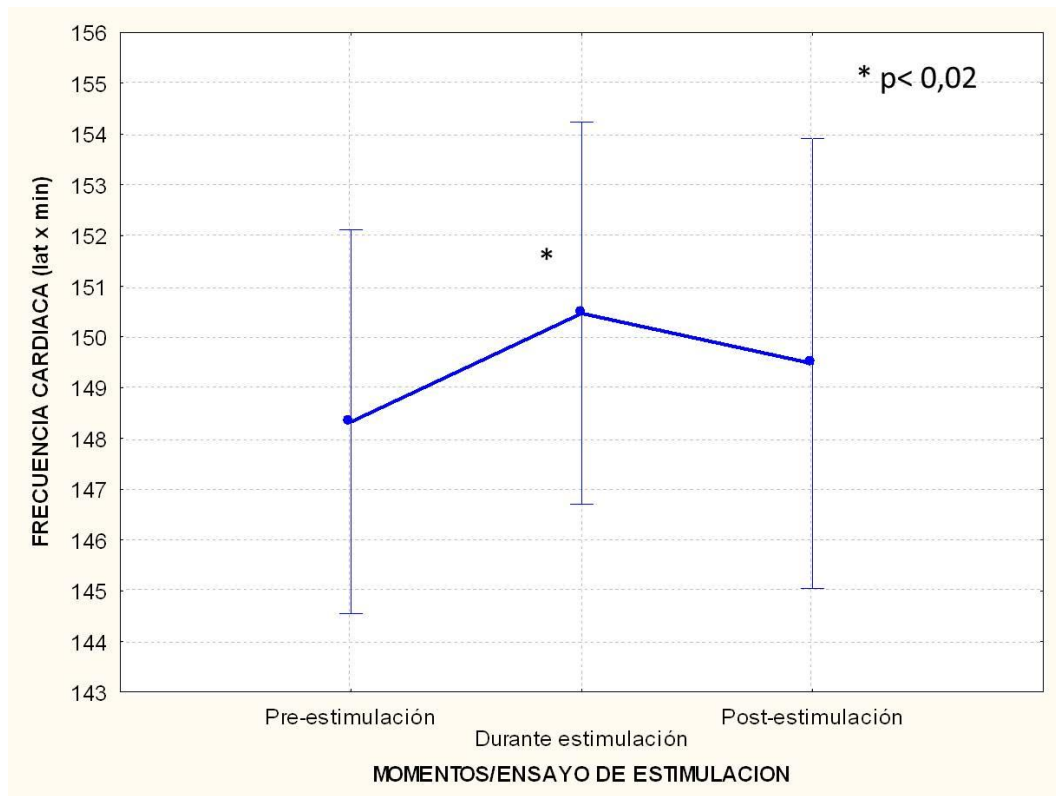


Figura 6: Análisis de las frecuencias cardiacas de neonatos prematuros nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología FCM, UNC que conformaron los tres grupos de estudio estimulados (leche n=13, chupete=12, chupete-leche n=12) durante los tres momentos del ensayo: pre-estimulo, estímulo, pos estímulo. En cada uno de los momentos están colapsados los tres grupos durante los 5 días de tratamiento. Los resultados se expresan como $TM \pm ESM$. El aumento de la frecuencia cardíaca durante cualquier tipo de estímulo es significativa en relación a las frecuencias pre y pos estimulación $p < 0.02$.

En lo concerniente a la saturación transcutánea de oxígeno no se detectó variabilidad en los registros obtenidos en los diferentes grupos estudiados, ni en los diferentes momentos, pre, intra y post estímulos, por lo que es una variable que no se modificó con los estímulos en este ensayo.

Análisis del comportamiento general de los grupos de estudio que recibieron estimulación

Se procesaron en total 705 videos, tres videos por día de seis minutos de duración por cada bebé estudiado, durante cinco días, tiempo de duración del ensayo. El análisis estadístico se realizó utilizando ANAVA mixtos para medidas repetidas. El comportamiento general de los bebés se investigó mediante la observación de las video-filmaciones, considerando los movimientos corporales de cualquier porción del cuerpo (tronco, extremidades, cabeza, gesticulación facial) que iniciara una secuencia motora, computándose en segundos dicha actividad durante dos minutos pre-estimulación, dos minutos de estimulación y dos minutos post-estimulación. En cada uno de los momentos: mañana, mediodía y tarde, se incluyeron la sumatoria en segundos, de la duración de los movimientos de los cinco días de estímulo para cada uno de los grupos de estudio que recibieron algún tipo de tratamiento (leche, chupete y chupete-leche).

Considerando los grupos estimulados, el grupo leche presentó mayor respuesta motriz frente a la presencia del estímulo. Esta respuesta se mantuvo en los tres momentos: mañana, media tarde y tarde. El resto de los grupos estimulados mostraron una atenuación de la respuesta motora comportamental en el segundo momento (chupete-leche) y en el tercer momento (chupete) respectivamente (Figura7).

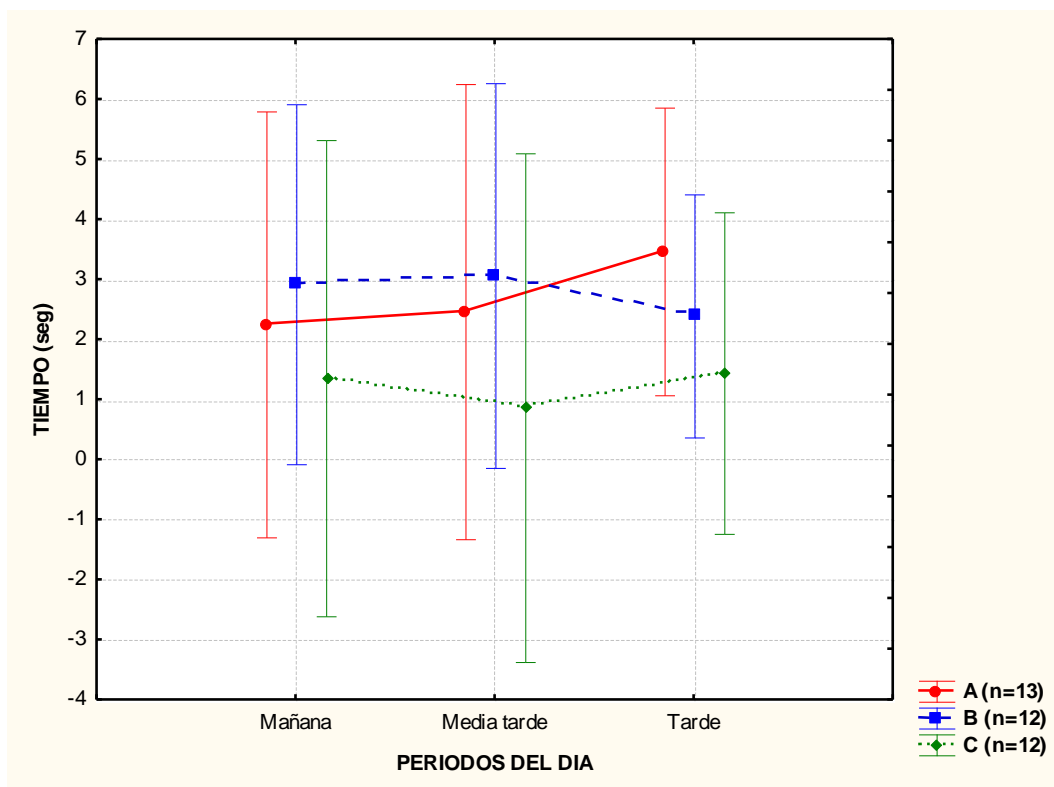


Figura 7. Promedio del tiempo del Comportamiento motor (movimientos generales), registrados en segundos, de neonatos nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, FCM, UNC que recibieron estimulación con: A: leche, B: chupete C: chupete-leche, en diferentes periodos del día: 1-mañana, 2- media tarde y 3-tarde. En cada uno de estos momentos están colapsados los cinco días de estimulación. Los resultados se expresan como $TM_{\pm}ESM$; n= número de casos.

Cuando se consideraron los cinco días de estimulación (1° a 15°) y se compararon los grupos estimulados con el grupo control, se observó un decremento gradual de la respuesta motriz en los grupos que recibieron estimulación pautada, a medida que los días transcurrieron, lo que no ocurrió en el grupo control. Los grupos estimulados (leche, chupete y chupete-leche) disminuyeron su respuesta comportamental motriz a medida que el estímulo se repitió mientras que el grupo control exhibió un incremento de esta respuesta comportamental particularmente en el 5to día de estimulación (Figura 8).

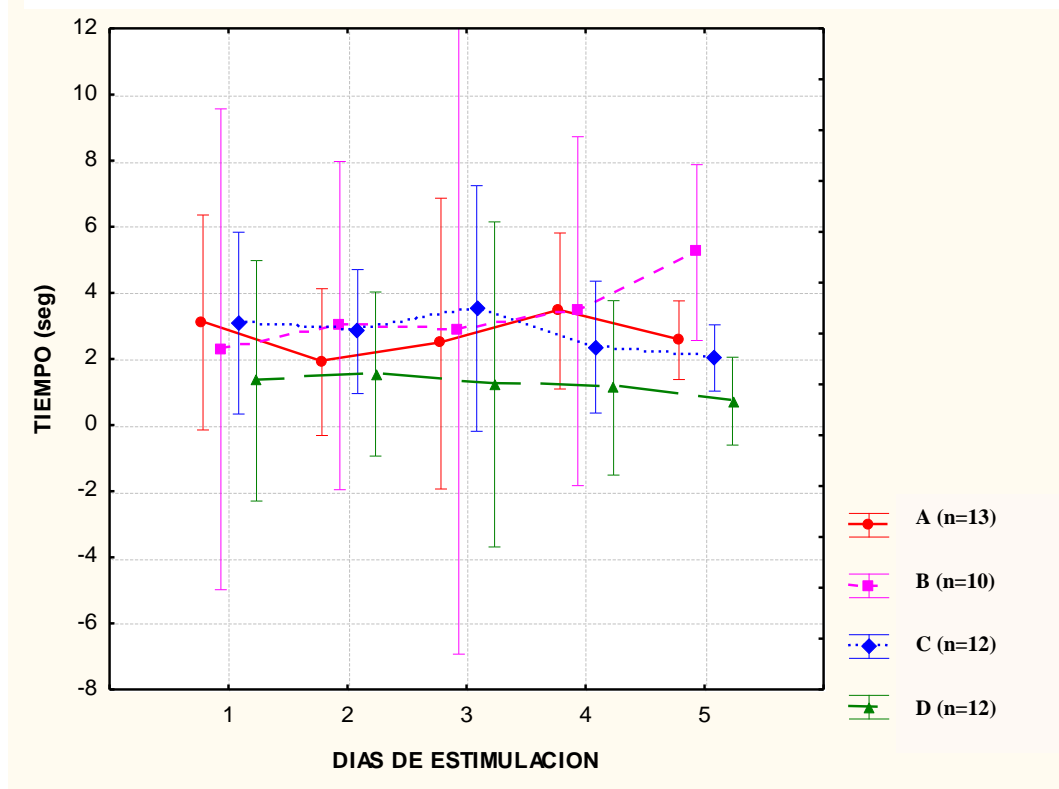


Figura 8. Comportamiento motor (movimientos corporales generales) registrado como tiempo promedio en segundos de neonatos prematuros nacidos en el Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología que conformaron los grupos de estudio: A: leche, B: control, C: chupete, D: chupete-leche, durante los días de estimulación (1 al 5). Los resultados se expresan como $TM_{\pm}ESM$; n= número de casos.

Teniendo en cuenta la dificultad para la incorporación de pacientes al protocolo, debido a las características especiales de los mismos (población selecta de prematuros humanos con estabilidad neurocardiorespiratoria) se realizaron análisis estadísticos interinos y al corroborar el grado de significación estadística trascendente cuando se compararon los grupos de estudios, se decidió dar por finalizado el ensayo clínico.

DISCUSIÓN

El nacimiento del ser humano antes de completar las cuarentas semanas de edad gestacional, continúa siendo tema central de discusión en el campo de la salud pública, y de gran interés en centros que atienden a recién nacidos, debido a los numerosos problemas relacionados a la prematuridad, como lo son las patologías respiratorias graves, encefalopatía hipóxica-isquémica, hemorragia cerebral, desnutrición, alteración del neurodesarrollo e infecciones relacionadas a severo déficit inmunológico, internación prolongada y a maniobras invasivas propias del tratamiento de la medicina intensiva (21,40,41).

El avance en el conocimiento médico y la aplicación de nuevas estrategias terapéuticas permitió importantes logros en la supervivencia de estos niños, con la consiguiente disminución de la morbimortalidad, aún en aquellos más pequeños por su peso y edad gestacional (42).

Una de las problemáticas que se plantea en la etapa inicial de la vida de los recién nacidos prematuros, está relacionada con la nutrición (43). En la mayoría de los casos se requiere del uso de alimentación parenteral total por medio de un catéter endovenoso central, durante un periodo prolongado de tiempo hasta poder implementar la alimentación enteral por sonda oro gástrica, o hasta que los mecanismos de succión y deglución estén adecuadamente maduros para poder emplear la vía oral, a fin de utilizar leche materna con el agregado de suplementos, en aquellos casos en que se pueda lograr su obtención y conservación, o leches de fórmulas especiales para prematuros que aportan calorías, micronutrientes y macronutrientes adecuados para el crecimiento, pero no elementos biológicos como factores inmunológicos de protección (IGA secretora, macrófagos, célula T), factores de crecimiento, oligosacáridos, sales biliares estimulantes de lipasa, antimicrobianos no específicos y claves sensoriales maternas que se inician en la memoria fetal intraútero y que se proyectan en la etapa post natal con el reconocimiento olfativo del líquido amniótico, calostro, y finalmente de la leche madura, lo que facilita de manera importante los mecanismos de apego madre- niño a través del olfato (4,29,36).

El apego en el ser humano, al igual que en otros animales mamíferos, representa una conducta imprescindible para el crecimiento y desarrollo, que tiene una base psicológica y otra neuroquímica, regulada biológicamente por neuropéptidos cerebrales como la oxitoxina y la vasopresina, neurohormonas hipofisarias sintetizadas entre otros lugares por la amígdala cerebral (44). La supresión del apego por razones ajenas a la madre, como el caso de los bebés internados, influye en forma negativa en el bienestar y crecimiento de los recién nacidos, por esta razón las propuestas actuales en Salud Pública apuntalan el criterio de internación conjunta del binomio mamá-bebé. En ciertas circunstancias esto no puede llevarse a cabo, ya sea por logística de infraestructura de los hospitales Maternidades, o por el concepto que tienen los equipos de salud sobre la atención de los pacientes que requieren internación en áreas críticas; en este caso el reemplazo del apego tradicional (contacto directo piel a piel y visual entre la madre y su hijo) por otra forma de apego, que utiliza puentes psicoafectivos recreados a través del olfato, sería una solución a este problema, teniendo en cuenta que este sentido ya se encuentra activo y maduro tempranamente en la vida fetal a las 28 semanas de edad gestacional (3,42).

El olfato, que es uno de los sentidos más primitivo, es imprescindible para la supervivencia principalmente de los animales mamíferos terrestres. Ensayos realizados en roedores recién nacidos, a los cuales se le practicó bulbectomía o destrucción periférica del epitelio olfatorio, presentaron desnutrición y no sobrevivieron al no poder acceder a la fuente de alimentación materna. Si un recién nacido humano de edad gestacional completa al momento del nacimiento es colocado sobre el vientre materno pueden observarse patrones conductuales de búsqueda y desplazamiento hacia la zona del pezón con el objetivo de acceder a la fuente de alimento natural (32,36).

Los resultados obtenidos en este ensayo clínico, intentan dar respuestas a los numerosos interrogantes respecto al crecimiento, desarrollo y nutrición de los recién nacidos humanos prematuros, grupo etario especial, por la inmadurez de sus órganos y sistemas y por su altricialidad, lo que los convierte en seres

dependientes de otros (progenitores o tutores) para la supervivencia en la primera etapa de la vida.

La estimulación olfativa con leche materna, tal como lo proponemos en este estudio, restablece el puente biopsicosocial interrumpido entre el bebé y su madre, recreando el nicho ecológico intrauterino, lo que impactaría en forma positiva en la curva de crecimiento de los recién nacidos prematuros.

Los organismos de la misma edad gestacional de la especie humana, no crecen al mismo ritmo dentro y fuera del útero (43,45), por esta razón el nacimiento anticipado altera la velocidad de crecimiento ideal del recién nacido prematuro, cuya programación filogenética establece que debe nacer entre las 38 y 40 semanas de gestación y no antes; aunque se sabe que el nacimiento a edad gestacional completa no es sinónimo de madurez (42).

Si comparamos los seres humanos con otros mamíferos como los primates, el nacimiento debería acontecer a los 21 meses de edad gestacional para poder equipararse a la madurez de éstos. Una de las teorías es que el nacimiento precoz de los seres humanos es un factor esencial que permite el desarrollo del cerebro mediante el estímulo del medio externo necesario para tal fin (teoría epigenética), donde intervienen factores no programados como los nutricionales y culturales (22).

La atenuación de la curva de crecimiento extrauterina de los recién nacidos humanos durante las primeras semanas de vida, se asocia a alteraciones del perímetro cefálico y del neurodesarrollo corroborado por test de Bayle a los 18 y 22, meses de edad post natal (43, 45,46), por esta razón los esfuerzos actuales en el campo de la nutrición en neonatología, están abocados a lograr una velocidad de crecimiento acorde al que el feto venía desarrollando dentro del vientre materno. Esta etapa de la vida es considerada, según las últimas investigaciones, como periodo crítico, en el cual si no se alcanza el ritmo de crecimiento intrauterino, la repercusión en el neurodesarrollo es importante, como lo manifestáramos anteriormente, por eso la conducta medica actualmente vigente en nutrición de los recién nacidos prematuros consiste en ofrecer un régimen de

alimentación parenteral agresiva y total desde el primer día de vida, con el fin de compensar las pérdidas principalmente de aminoácidos en el periodo post natal inmediato. Un aporte calórico durante la primera semana de vida menor de 45 kCal/día se correlaciona con un índice de desarrollo cerebral e inteligencia (ID/IQ) <80, mientras que los niños que recibieron aportes clóricos >60 kCal /día en el mismo periodo de vida presentaron un IQ >95 (46). Aunque las estrategias de nutrición agresiva se presenta como segura en lo que respeta al impacto de complicaciones somáticas inmediatas, no se conoce si el recién humano prematuro está preparado para metabolizar una alta carga de nutrientes, ya que se observó en algunos casos compromiso renal transitorios y pulmonares relacionadas a la infusión de lípidos endovenosos entre otras complicaciones (43,47,48).

Los métodos con que contamos para optimizar la ganancia de peso de los prematuros son básicamente dos:

- 1) incrementar el aporte hídrico sobre lo recomendado, con todas las complicaciones que implica esta conducta, como edema de pulmón, reapertura del ductus arterioso;
- 2) aumentar el aporte calórico-energético a expensas de los macronutrientes principalmente lípidos e hidratos de carbono lo que deviene en complicaciones metabólicas y endocrinológicas en la vida adulta, como diabetes tipo 2, dislipidemias, hipertensión arterial y enfermedades cardiovasculares asociadas a disfunción endotelial (49).

Por otra parte, se conoce que el no alcanzar el objetivo nutricional a un ritmo acorde con el crecimiento intrauterino, también predispondría en la vida adulta a padecer de estas enfermedades, tal como lo expresara el Dr. Barker en la teoría de “El origen Fetal de las Enfermedades” (47,48).

La estrategia planteada en este ensayo clínico, donde utilizamos la estimulación olfativa de los bebé prematuros con leche de su propia madre, optimizaría el crecimiento, ya que asociaríamos el factor psicoafectivo a la alimentación con leche artificial de fórmula para prematuro por método de gavage,técnica de alimentación por sonda orogástrica que permite la incorporación de la leche por gravedad, aportando las calorías necesarias para crecimiento, de acuerdo con la teoría de la existencia de la memoria prenatal,

donde los bebés reconocen y discriminan olores de origen materno, por lo tanto, registrarían al medio externo (donde se involucran los olores de sus propias madres), como parte de su ecosistema, similar al ecosistema intrauterino donde el feto estuvo en interrelación continua durante los meses de gestación (29). La continuidad del lecho intrauterino con el extrauterino permitiría una transición menos traumática, ya que el “factor madre” permanecería presente en esta etapa, no en forma presencial, sino a través de uno de los sentidos más primitivos, el olfato.

Las respuestas comportamentales observadas en los recién nacidos prematuros ante la presencia de un estímulo olfativo, en este caso el olor a la leche de madre, refuerza la teoría de la memoria prenatal y post natal inmediata (28). Observamos patrones comportamentales particulares en estos niños, como es la habituación ante la presencia repetida del estímulo. En este estudio la respuesta de habituación se observó claramente en los bebés que recibieron algún tipo de estimulación, ya sea leche, chupete o chupete-leche, no así en los del grupo control, en los cuales se objetivó un aumento en el tiempo de movimientos corporales en función del crecimiento normal de estos bebés, debido a que no presentan una respuesta de atenuación (habituación) desencadenada por la presencia de un estímulo. Cada vez que un estímulo es presentado a un recién nacido este responde con movimientos corporales generales y faciales que se interpretan como acciones de reconocimiento y discriminación, lo que nos habla de la capacidad de crear nuevas asociaciones en la etapa post natal (24).

La estrategia de la estimulación olfativa asociada a la alimentación con leche de fórmula para prematuros, viene a compensar el déficit de nuestro medio y el de otros, de la obtención y conservación de leche de madres que tienen a sus bebés anticipadamente, teniendo en cuenta que cuando se requieren volúmenes completos de este alimento con fines nutricios (120, 150 cm/kg/día), y no tróficos, en muchas de ellas ha cesado la producción láctea, ya sea por la desinformación que tienen de cómo mantenerla, o por influencia del estrés que como bien sabemos inhibe su producción.

Aunque la producción de leche sea la óptima respecto al volumen necesario para alimentación completa de un recién nacido prematuro, nos

encontramos con el escollo de que la calidad de ésta si bien es buena, también es deficitaria en algunos nutrientes por lo que se debe suplementar con fortificantes artificiales, muchas veces no disponibles en los medios hospitalarios por su alto costo.

En la situación antes citada también se instala un puente directo entre la madre y el bebé ya que la administración de leche materna por sonda orogástrica, mantendría el recuerdo de los olores de su madre asociados al gusto (aprendizaje intermodal) (50), sentido que juntamente con el olfato están interrelacionados entre sí, denominados sentidos químicos, y que evolutivamente son los más antiguos, emparentados con los mecanismos básicos de comunicación intercelular, mediante la interacción de moléculas del medio con receptores o canales de membranas (25).

Los bebés que ingresaron a este ensayo, presentaron estabilidad clínica, neuro cardiorrespiratoria, aporte hídrico y calórico como lo recomienda, para la alimentación enteral de los recién nacidos la Academia Americana de Pediatría: 150 mL/kg/día de aporte de volumen y 120 Cal/kg/día (33); con este criterio logramos que la población estudiada sea homogénea.

De los cuatros grupos de estudio, en dos se utilizó estimulación con chupete (grupo chupete y grupo chupete-leche), valiéndonos del concepto de que la succión no nutritiva con chupete, como modo de estimulación del crecimiento sería beneficioso, logrando estabilidad en la frecuencia cardiaca, mejor tolerancia y aprovechamiento de los nutrientes de la leche administrada (32,51,52,53,54); pero también dejamos en claro que la acción de succionar un pacificador representa un gasto energético extra lo que llevaría a un aplanamiento de la curva de crecimiento; si a esto le sumamos que se trata de un elemento inerte que no genera ninguna respuesta comportamental afectiva en el recién nacido, no forja relación de vínculo madre-bebé, ni recrea el ambiente intrauterino, ni crea situación de apego, no sería una opción ideal para estimulación del crecimiento de los recién nacidos prematuros, aunque la ganancia de peso en este grupo sea la adecuada. Por lo tanto si enfrentamos esta estrategia con la estimulación olfativa con leche materna, esta última tendría amplias ventajas ya que no solo consigue una mejor curva de peso sino también restablece el puente afectivo representando

un tipo particular de apego. Nuestros resultados muestran que la doble estimulación (chupete–leche) no mejora esta curva, probablemente por el gasto energético que implica la doble acción de succionar, más responder con movimientos corporales generales ante la presencia del estímulo olfativo (mayor actividad motora).

Otros de los hallazgos de gran interés obtenidos en este estudio es la curva de peso diferente entre los bebés que recibieron estimulación habitual (control) comparado con los que recibieron estimulación olfativa con claves sensoriales maternas (grupo estimulado con leche), con una ganancia de 11,45 g/día a favor del grupo leche, por lo que si se lograra mantener esta conducta de tratamiento por 15 días, mientras reciben alimentación por *gavage*, estos bebés aumentarían 171,78 g más que el grupo control. La importancia clínica de este fenómeno consiste en que se puede alcanzar en menos días el objetivo de peso de alta hospitalaria de los recién nacidos prematuros, lo que significaría una disminución de la estadía en la salas de internación neonatal, ya que la presentación de olores proveniente de fuentes maternas no sólo aceleraría esta curva, sino también los patrones de succión –deglución y tolerancia alimentaria de estos niños (32).

De esta forma encontramos en la leche materna otra propiedad que se suma a la ya reconocida y estudiada ventaja que tiene para la nutrición de los recién nacidos humanos, que es la de crear vínculos afectivos utilizando el sistema sensorial, en este caso el olfato.

En la actualidad son muy pocos los estudios publicados que tratan sobre las ventajas de la estimulación olfativa con leche de su propia madre, para favorecer el desarrollo y crecimiento de los recién nacidos prematuros particularmente en los primeros días de vida y en el momento de la alimentación por sonda orogástrica. Uno de éstos fue realizado en Francia por el grupo de los doctores Chantall, Raimbault, Saliva y Porter que concluyó que la exposición olfatoria a leche materna inmediatamente antes de la alimentación produciría una actividad de succión más efectiva, condición necesaria para la independencia alimentaria en los mamíferos humanos (6,32).

Este modelo de investigación fue diseñado para aplicarlo en recién nacidos prematuros con estabilidad neurocardiorespiratoria, pero el objetivo final sería, según los hallazgos obtenidos, que la estimulación olfativa con leche de sus propias madres, podría comenzar desde el primer día de vida, de esta forma el puente psicoafectivo presentaría continuidad y en teoría la recuperación de peso en las primeras semanas de vida sería factible (período crítico para el neurodesarrollo), o después de la segunda semana de vida si tenemos en cuenta que los cambios de peso durante la primera semana post natal reflejan la fluctuación fisiológica del agua corporal total, mientras que después de esa etapa está relacionado con diversos factores externos como el soporte nutricional entre otros (43).

CONCLUSIONES

Este trabajo de tesis doctoral pone en evidencia la importancia de la utilización de claves olfativas maternas, el olor a leche de madre, como método sencillo y económico para favorecer el crecimiento de los recién nacidos prematuros que se alimentan por sonda orogástrica por método de gavage, internados en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Determina el lugar preponderante que ocupa el sentido del olfato en la etapa temprana de la vida, ya desarrollado completamente a las 28 semanas de edad gestacional. Observamos que los recién nacidos estimulados con esta modalidad presentan un comportamiento diferente a los demás grupos de estudio, como el de mantener una respuesta comportamental en las distintas horas del día, y sostenerla en el tiempo, con una curva de habituación normal, o sea que reconocen, discriminan y presentan selectividad antes estímulos olfativos provenientes de fuente materna.

Si conjuntamente a lo expresado respecto a lo comportamental ,certificamos que los bebes que reciben estimulación olfativa con leche de su madre, presentan un incremento de peso mayor que los grupos no estimulados, C.F.R.

(11,45 g/día más de ganancia que el grupo control) sin necesidad de acrecentar el aporte calórico ni el aporte hídrico, representaría un beneficio para el crecimiento de estos recién nacidos prematuros, evitando la sobrehidratación y la sobrealimentación, el desbalance del agua corporal y la aparición de trastornos metabólicos inmediatos y en la edad adulta.

Con la aceleración del ritmo de crecimiento se pretende disminuir los días de internación en las unidades neonatales lo que implicaría un alto impacto psicosocial en la relación familia-bebé y en el ámbito de la Salud Pública contribuyendo de esta forma a disminuir la tasa de morbimortalidad y el gasto en salud que este grupo etario genera, aunque para reafirmar fehacientemente nuestros resultados sería conveniente realizar nuevos estudios.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Curtis H, Barnes S, Schnek A, Massarini A. *Biología* 7^o edición. Madrid, España .Edit. Panamericana (2008).
- 2) Ache B, Joug J. Olfaction: Diverse Species Conserved Principles. *J Neuron* **48**: 417–430 (2005).
- 3) Dulac C, Torello T. Molecular Detection Of Pheromone Signals in Mammals: From Genes to Behavior. *Nature Reviews Neuroscience* **4**: 551-562 (2003).
- 4) Schall B, Porter R. La olfacción y el desarrollo del niño. *Mundo científico* **110**:172-179 (1991).
- 5) Fernández Tresguerre J. *Fisiología Humana*. 4^o edición. México Editorial Mc Graw Hill. 251-259 (2010).
- 6) Mombaerts P. Axonal Wiring in the Mouse Olfactory Annu. *Rev. Cell. Dev Biol* **22**:713–737 (2006).
- 7) Suzuki J, Critchley H, Suckling J, Fukuda R. Williams S. Functional Magnetic Resonance Imaging of Odor Identification: The Effect of Aging .*Journal of Gerontology*. **56**:756–760 (2001).
- 8) Buchanan T, Tranel D, Ralph A. A Specific Role for the Human Amygdala in Olfactory Memory. *Learning &Memory*. **10**: 319–325 (2003).
- 9) Briand L, Eloit, Nespoulous C, Be´zirard V. Evidence of an Odorant-Binding Protein in the Human Olfactory Mucus: Location, Structural Characterization, and Odorant-Binding Properties. *Biochemistry* **41**: 7241-7252 (2002).

- 10) Marlier L, Gaugler C, Astruc D, Messer J. La sensibilité olfactive du nouveau-né premature. *Archives de Pédiatrie* **14**: 45-53 (2007).
- 11) Ngai J, Dowling M, Buck L, Axel R, Chees A .The family of gene encodings odorant receptors in the channel catfish. *Cell* **72**: 657-666 (1993).
- 12) Buck L, Axel R.A novel multigene family may encode odorant receptor: a molecular basis for odor recognition. *Cell* **65**: 175-187 (1991).
- 13) Zufall F, Leinders T.The cellular and molecular basis of odor adaptation. *Chem Senses* **25**: 473-481 (2000).
- 14) Russell M. Human Olfactory Communication. *Nature* **260**: 520-522 (1976).
- 15) Buck L. The Molecular Architecture of Odor and Pheromone Sensing in Mammals. *Cell* **100**:611–618 (2000).
- 16) Keller M, Meurisse M, Levy F. Mapping the Neural Substrates Involved in Maternal Responsiveness and Lamb Olfactory Memory in Parturient Ewes Using Fos Imaging. *Behavioral Neuroscience* **118**: 1274–1284 (2004).
- 17) Kauer J, White J. Imaging and coding in the olfactory system .*Annu. Rev. Neurosci.* **24**: 963–979 (2001).
- 18) Laurent G. A Systems Perspective on Early Olfactory Coding. *Science* **286**: 723-728 (1999).
- 19) Rochat PH .El mundo del bebe .Madrid, España. Editorial Morata (2004).
- 20) Varendi H, Porter R. Natural odour preferences of newborns infants change over time. *Acta Pediatrics.* **86**: 985-90 (1997)
- 21) Fanaroff &Martins. Neonatal-Perinatal Medicine 10 Th edition. Philadelphia, EEUU.EditorialElseviers Sauders (2015).

- 22) Chávez Torres R. Neurodesarrollo Neonatal e Infantil. 1^o Edición. México DF. Editorial Panamericana. (2005).
- 23) Marlier L, Schaal B, Soussignan R. Neonatal Responsiveness to the Odor of Amniotic and Lactal Fluids: A test of perinatal chemosensory continuity. *Child Development*, **69**: 611-623 (1998).
- 24) Hummel T, Bensafi M, Nickolaus J. Olfactory function in children assessed with psychophysical and electro physiological technique. *Behavioral Brain Research* **180**: 133-138(2007).
- 25) Mennella J, Beauchamp G. Early Flavor Experiences: When do they start? *Nutrition Today* **29**:25-31(1994).
- 26) Zhihua Z, Fusheng L, Buck L. Odor maps in the olfactory cortex PNAS. **107**: 724-729 (2010).
- 27) Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Responsiveness to the odor of amniotic fluid in the human neonates. *Biology Neonate* **67**:397-406 (1995).
- 28) Varendi H, Porter R, Wimberg J. Attractiveness of amniotic fluids odor: evidence of prenatal olfactory learning. *Acta Paediatrica* **85**:1223-1227 (1996).
- 29) Marlier L, Benoist S, Soussignan R. Neonatal Responsiveness to the odor of amniotic and lactal fluids: A test of perinatal chemosensory continuity. *Child Development* **69**: 611-623 (1998).
- 30) Schaal B, Marlier L, Soussignan R. Olfactory function in the Human fetus evidence from selective neonatal responsiveness to the odor of amniotic fluid. *Behavioral Neuroscience* **112**:1438-1449 (1998).

- 31) Varendi H, Christensoon K, Porter R, Winberg J. Soothing effect of amniotic fluid smell in newborn infants. *Early Human Development*. **51**: 47-55 (1998).
- 32) Raimbault Ch., Saliba E, Porter R. The effects of the odour of mother's milk on breastfeeding behavior of premature neonates. *Acta Paediatrica* **96**: 368-371 (2007).
- 33) American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Nutritional needs of low birth-weight infants. *Pediatrics* **75**: 976-986 (1985).
- 34) Schall B, Porter R. La olfacción y el desarrollo del niño. *Mundo científico* **110**: 172-179 (1991).
- 35) Marlier L, Schaal B, Soussignan R. Les réponses d'orientation aux odeurs biologiques chez le nouveau-né humain. Etat initial et plasticité posnatale. C. R. Acad Sci Paris. Sciences de la vie/Life Sciences. **320**:999-1005 (1997).
- 36) Marlier L, Schaal B, Sousignan R. Bottle –fed Neonates Prefer an Odor Experienced Postnatally in the feeding Context. *Dev Psychobiology* **33**: 133-145(1998).
- 37) Porter R, Weinberg J. Unique salience of maternal breast odors for newborn infants. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* **23**: 439-449 (1999).
- 38) Schaal B, Marlier L. 1998. Maternal and paternal perception of individual odor signature in human amniotic fluid – potential role in early bonding. *Biology of neonate*.**74**: 226-276 (1998).
- 39) Schaal B, Hummel T, Soussignan R. Olfaction in the fetal and premature infant: functional status and clinical implications *Clin Perinatol* **31**: 261– 285 (2004).

- 40) Tapia J, González A. Neonatología 3º Edición. Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo. Cap. IV y XVI (2008).
- 41) Gleason Ch., Devaskar S. Avery's Diseases of the Newborn. 9º Edition. Philadelphia, EEUU. Editorial Elsevier (2012).
- 42) Elirenkranz R, Younes N, Lemons J. Longitudinal Growth of Hospitalized Very Low Birth Weight Infants Pediatrics **104**:280-289 (1999).
- 43) Dusick A, Poindexter B, Ehrenkranz R, Lemons J. Postnatal Growth Failure in the Preterm Infant: Can We Catch Up? Seminars in Perinatology, **27**: 302-310 (2003).
- 44) Redolar D. Neurociencia Cognitiva. Madrid, España. Editorial Panamericana (2014).
- 45) Ehrenkranz R, Dusick A, Vohr B, Wright L, Wrage L, Poole K. Growth in the Neonatal Intensive Care Unit Influences Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. Pediatrics **117**: 1253-1261 (2006).
- 46) Brandt I, Esticker E, Lentze M. Catch-up growth of head circumference of very low birthweight, small for gestational age preterm infants and mental development to adulthood. J Pediatric **142**:463-468 (2003).
- 47) Dinerstein A, Nieto R, Solana CL, Perez G, Otheguy L, Larguia A. Early and aggressive nutritional strategy (parenteral and enteral) decreases postnatal growth failure in very low birth weight infants. Journal of Perinatology **26**: 436-442 (2006).

- 48) Embleton N, Pang N, Cooke R. Postnatal Malnutrition and Growth Retardation: An Inevitable Consequence of Current Recommendations in Preterm Infants? *Pediatrics* **107**: 270-273 (2001).
- 49) Singhal A, Cole T, Fewtrell M, Deanfield J, Lucas A. Is Slower Early Growth Beneficial for Long-Term Cardiovascular Health?. *Circulation* **109**:1108-1113 (2004)
- 50) Slater A, Kirby R. Innate and learned perceptual abilities in the newborn infant. *Exp Brain Res.* 1-5 (1998).
- 51) Bernbaum JC, Pereira GR, Watkins JB, Peckham GJ. Nonnutritive sucking during gavage feeding enhances growth and maturation in premature infant. *Pediatric* **71**: 41-45. (1983).
- 52) Burrough A, Anderson K. Relation on nonnutritive sucking pressure and gestational age in preterm infants. *Perinat Neonatol* **5**:54-62 (1982).
- 53) Field T, Ignatoff M. Nonnutritive sucking during tube feeding: effect on preterm neonates in an intensive care unit. *Pediatrics* **70**: 381-384 (1982).
- 54) Woodson R. Hamilton. The effects of nonnutritive suckings on heart rate in preterm infant. *Dev Psychobiology* **21**: 207-213 (1988).

ANEXO

SUBSIDIOS Y PRESENTACIONES EN CONGRESOS

- Subsidio SECYT código de proyecto 05/h292 año 2010 como Investigador en formación. Tema: “impacto de la estimulación olfativa con leche materna mas succión no nutritiva en el crecimiento y desarrollo de recién nacidos prematuros”. Director del proyecto Prof. Dr. Pedro Moya, Co-Director Prof. Dra. Ana faas.Resolucion SECYT N°214/2010.
- Fass A, Giudici T, Resino C Moya M, Moya P. El rol de las memorias fetales en la vida posnatal: Respuesta neonatal frente al olor del líquido amniótico materno. Presentación: poster n °60 1° Encuentro Nacional de Investigación Pediátrica, Catamarca 3,4 de julio de 2009.
- Fass A, Resino C. El rol de las experiencias fetales en la vida posnatal. Exposición Oral. Primer Congreso de Psicología del Tucumán, San miguel de Tucumán. 17 al 19 de septiembre de 2009.
- Resino C .Memoria fetal y Neonatal: Avances en Investigaciones Básicas y Clínicas, experiencia del Servicio de Neonatología. Discutidor. Jornadas Científicas 78 aniversario del Hospital Universitario de Maternidad y Neonatología, FCM, UNC. Córdoba 23 ,24 abril de 2010.
- Faas A, Resino C, Moya P. Determinante temprano del vínculo de apego entre el niño y su madre desde una perspectiva psicobiológica: el rol protagónico del olfato. Trabajo libre .XI jornadas de Investigación Científica en el Marco del Bicentenario (Res: HCD 587/2010) Córdoba 17 de septiembre de 2010. Revista de la Facultad de Ciencias Médicas ISSN: 0014-6722 .67 suplemento n° 1:47 (2010).
- Faas A, Resino C, Moya P. Apego Olfativo: bases tempranas del vínculo madre-hijo. XIII reunión nacional - II Encuentro Internacional de la Asociación Argentina de Ciencias del Comportamiento. Entre Ríos, 24 al 26

de agosto de 2011. Revista de Psicología y otras Ciencias del Comportamiento. ISBN 978-987-1378-21-0:457-474.

- Resino C, Faas A, Moya P. Evaluación Antropométrica de recién nacidos prematuros estimulados con claves sensoriales maternas y succión no nutritiva con chupete. Presentación en Posters.XIII jornada de Investigación Científica de la Facultad de Ciencias Médica .RD 247/12. Córdoba 26 de septiembre de 2012.
- Resino C. Impacto de la estimulación olfativa con leche materna y succión no nutritiva en el crecimiento y desarrollo de recién nacidos prematuros. Presentación Oral: 15° Encuentro Nacional de Investigación Pediátrica (Sociedad Argentina de Pediatría) .San Salvador de Jujuy. 5 y 6 de julio de 2013.
- Noya D, Faas A, Resino C, Moya P .La habituación olfatoria como herramienta diagnóstica en la valoración de la funcionalidad del sistema nervioso central en recién nacidos normales. XIV Jornadas de Investigación Científica de la Facultad de Ciencias Médica. R.D. 730 /13 Córdoba, 24 de octubre de 2013.
- Faas A, Resino C, Moya P. Respuesta neonatal frente al olor del líquido amniótico. Artículo original. Archivos Argentinos de Pediatría. **111** (2) 105-109 (2013)
- Faas A, Puló A, Baillat V, Resino C, Moya P. El olor de la leche materna en el fortalecimiento del vínculo mamá –bebé prematuro. Presentación libre, I congreso Internacional de Psicología “Ciencia y Profesión” Córdoba 23 al 25 de Abril de 2014.
- Resino C, Faas A, Sánchez F, Vaca B, Moya M, Moya P. Utilización de claves olfativas maternas para estimulación de recién nacidos prematuros: Impacto en los patrones de crecimiento. Trabajo libre. Presentación Poster. 17° Encuentro Nacional de Investigación Pediátrica. Puerto Iguazú. Misiones, 12,13 de Junio de 2015.