

Nombre: Estudio de evaluación de impacto nutricional de la utilización de fórmulas sucedáneas de leche materna (fórmula de inicio) versus leche purita fortificada en parámetros bioquímicos y una composición corporal en una cohorte de niños de menos de 12 meses.

Licitación ID: 757-183-LP14

Oferente: Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA), Universidad de Chile

Investigador Responsable: Dra. Camila Corvalán

1. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Situación Nutricional y Epidemiológica en Chile

Chile, al igual que la gran mayoría de los países del mundo, enfrenta actualmente una epidemia de obesidad y de enfermedades crónicas relacionadas con la obesidad, tales como las enfermedades cardiovasculares, el cáncer y la diabetes tipo 2 (Corvalan, Reyes et al. 2013). El exceso de peso en Chile se encuentra entre los más altos del mundo, llegando de acuerdo a cifras recientes a 67% en adultos 46% en los niños que cursan primer año básico y 21,5 % en menores de un año (Corvalan, Reyes et al. 2013). Las enfermedades crónicas asociadas a la obesidad son la principal causa de muerte (83% del total de causas, cardiovascular 30% y cáncer 23%) (World Health Organisation 2011) y de discapacidad del país y al igual que en el resto del mundo, representan un porcentaje importante de los costos de atención de salud y de pérdida de productividad. Actualmente, el exceso de peso (7.8%), junto con la alimentación deficiente (9%) y la presión arterial elevada (8.4%), da cuenta de la mayor parte de la carga de enfermedad del país (Institute for Health Metrics and Evaluation 2012). El tratamiento de estas enfermedades es costoso y, muchas veces, inefectivo, por lo que desde un punto de vista poblacional hoy se recomienda focalizarse en su prevención (World Health Organization 2008). En la actualidad, la disminución de la prevalencia de obesidad y sus enfermedades asociadas constituye una de las principales prioridades del Ministerio de Salud [3].

Origen Temprano de la Salud

En años recientes se ha puesto en duda el paradigma clásico de generación de la obesidad, proponiéndose que si bien la obesidad y sus enfermedades asociadas se presentan en la adultez, sus orígenes se encuentran en las etapas tempranas de la vida (Ben-Shlomo 2007). La teoría del Origen Temprano de la Salud y Enfermedad propone que las exposiciones ambientales programan el metabolismo, crecimiento, y funcionalidad de los órganos y sistemas a través de cambios funcionales o anatómicos inducidos durante el desarrollo temprano, o por cambios epigenéticos que afectan permanentemente los patrones de expresión de genes implicados en la función de órganos y sistemas en diferentes etapas de la vida (Gluckman, Hanson et al. 2007; Godfrey, Lillycrop et al. 2007). Existe evidencia consistente de que el riesgo de obesidad aumenta en aquéllos que se vieron expuestos a una nutrición insuficiente en etapas tempranas de la vida y a ambientes obesogénicos en la adultez (Newsome, Shiell et al. 2003; Oken and Gillman 2003; Hardy, Sovio et al. 2006). Interesantemente, también existe evidencia cada vez más creciente de que la exposición a exceso de energía en etapas tempranas de la vida (Ej. Exceso de peso durante el embarazo y ganancia acelerada de peso en la niñez) también podrían predisponer al desarrollo de obesidad y sus complicaciones (Weng, Redsell et al. 2012; Young, Johnson et al. 2012; O'Reilly and Reynolds 2013; Reynolds 2013; Reynolds, Allan et al. 2013; Wu, Deng et al. 2013), generándose transmisión transgeneracional de la obesidad (Battista, Hivert et al. 2011; Herring and Oken 2011).

Desde el año 2006 hemos seguido una cohorte de 1.000 niños chilenos de bajos ingresos nacidos en 2002 en el Estudio Chileno de Crecimiento y Obesidad (ECO). En estos niños, representativa de niños de bajos ingresos en Chile, hemos observado que a los 4 años ya hay una prevalencia importante de obesidad (13%) y de sus trastornos metabólicos asociados (33% alteraciones de lípidos) y que de ahí en adelante, estas prevalencias aumentan rápidamente a partir de entonces llegando a 18% la obesidad y 40 % las alteraciones de lípidos a los 7 años [4-5]. En los niños ECO también hemos observado que los niños obesos empiezan a ganar peso tan pronto como 6 meses de edad, lo que sugiere la relevancia de los primeros meses de vida para la adquisición de la adiposidad total y central, así como de riesgo metabólico [5-7]. En ambos sexos, el aumento rápido de peso en la infancia se asocia positivamente con mayor adiposidad general, adiposidad central y riesgo metabólico a las 4 y 7 años [5-7]. En los niños ECO también hemos observado que un inicio más temprano de la alimentación complementaria (es decir, antes de los 4 meses de edad), así como la iniciación temprana de sodas (es decir, antes de los 24 meses) se asocia con un mayor riesgo de obesidad a los 5 años [6]. Estos hallazgos son consistentes con los reportados en otros países que enfrentan etapas avanzadas de la transición epidemiológica y nutricional e indican que obesidad y las enfermedades no transmisibles están arraigadas en la vida temprana y por lo tanto debe ser abordado desde el nacimiento para evitar a tiempo la aparición de patrones poco saludables de crecimiento.

Nutrición y Crecimiento Temprano

El rol del crecimiento temprano para asegurar la sobrevivencia a corto plazo (principalmente, en relación al peso) y la productividad a largo plazo (principalmente, en relación a la talla) ha sido bien establecido (Martorell 1995). En el nuevo escenario de la Epidemia de Obesidad y sus Enfermedades Asociadas, lo que se requiere es ampliar este modelo considerando la nutrición temprana en una forma integral en la que resultan relevante no sólo la cantidad de energía y macro y micronutrientes sino que también su calidad (Uauy, Kain et al. 2008). El desafío que se genera en el nuevo escenario nutricional es definir cuáles son los patrones de crecimiento que se relacionan con un menor riesgo de obesidad junto con favorecer una adecuada ganancia de talla y masa magra. En el contexto nutricional actual, el crecimiento "saludable" debiera asociarse con una mayor sobrevivencia a corto plazo pero también con una mejor calidad de vida a largo plazo, disminuyendo la morbilidad asociada a obesidad y sus complicaciones (Ben-Shlomo and Kuh 2002; Uauy, Kain et al. 2011). Este desafío resulta particularmente relevante para países en vías de desarrollo donde los estudios longitudinales de crecimiento son escasos, pero donde la evidencia parecería ser más pertinente y requerida.

Alimentación con leche materna sigue siendo el estándar de oro para apoyar lo que se considera "normal" o "el crecimiento y el desarrollo óptimos". Sin embargo, en el caso de los lactantes que no pueden recibir lactancia materna se deben proveer alternativas que resulten de similar calidad desde el punto de vista de crecimiento y desarrollo cognitivo. Hoy en día, los avances en la formulación de productos lácteos permiten que se incorporen algunos de los componentes nutricionales de la leche humana que podrían ser importantes para los resultados cognitivos y del desarrollo.

Programa Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC)

El Programa Nacional de Alimentación Complementaria (PNAC) es un programa nacional que proporciona alimentación gratuita (principalmente (98%) productos lácteos) y asesoramiento nutricional a niños menores de 6 años y de edad y mujeres embarazadas y lactantes, y algunos subgrupos específicos (bebés prematuros, niños con enfermedades metabólicas, etc.) [8]. El programa está dirigido a personas de bajos ingresos; sin embargo, está disponible para todos los chilenos, independientemente de su nivel socioeconómico. Los beneficios se entregan a través de los consultorios del sistema público de salud con el apoyo del Ministerio de Salud de Chile y están condicionadas a la asistencia regular de visitas de salud. Actualmente, el programa cuenta con más de un millón de beneficiarios y la cobertura alcanza el 80% de las personas en necesidades (desde 90% al nacer al 73% a los 6 años). Tradicionalmente, el PNAC tenía el objetivo de garantizar una adecuado (Ej. suficiente) nutrición durante el embarazo, la lactancia y la infancia, contribuyendo a la disminución de las brechas nutricionales y socioeconómicas. De hecho, el PNAC fue un componente clave de la erradicación de la desnutrición y la anemia observada en el país en las décadas pasadas. Sin embargo, en el contexto actual de la epidemia de obesidad enfermedades no transmisibles, el programa también ha incorporado como uno de sus principales objetivos la prevención de la obesidad y las enfermedades no transmisibles. Para hacer frente a este nuevo objetivo, en 2010 el Ministerio de Salud convocó a un grupo de expertos nacionales para revisar el contenido nutricional de los productos lácteos previstos por el PNAC para niños menores de 2 años de edad (Leche Purita fortificada y Purita Cereal) y proporcionar recomendaciones para optimizar ellos sobre la base de la evidencia disponible. El comité de expertos concluyó que era importante fortalecer la promoción de la lactancia materna (exclusiva en los primeros 6 meses de vida y complementada hasta los 12 meses) y que para los casos en que la lactancia materna debe ser reemplazada o complementada, existe la necesidad de formular un nuevo producto lácteo que cumpla con las recomendaciones nutricionales actuales, sobre todo en términos de micronutrientes [9].

Esta información sugiere que es una necesidad urgente de adaptar el PNAC para niños menores de 2 años con el fin de asegurar un crecimiento sano y en última instancia, la salud de toda la vida de los beneficiarios. Como un primer paso hacia ese objetivo se propone evaluar el impacto nutricional de incorporar una fórmula comercial que tenga energía (es decir 60kcal / 100 ml) y proteínas de acuerdo a las recomendaciones internacionales (1,8 g / 100 ml) además de niveles óptimos de hierro y zinc, para los casos específicos en que se debe suspender o complementar la lactancia materna. Esperamos que este estudio proporcione información crítica con la que ajustar y mejorar aumentar la eficacia del programa para la prevención de la obesidad y la garantía de un crecimiento saludable de los beneficiarios. En última instancia, esperamos que un crecimiento saludable contribuya a disminuir la proporción de niños chilenos con obesidad, especialmente en los niveles de menos recursos.

2. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

2.1 Objetivo General

Evaluar el impacto nutricional de la utilización de fórmula de inicio versus Leche Purita Fortificada en crecimiento, composición corporal, marcadores metabólicos y de micronutrientes a los 6 y 12 meses de intervención

2.2 Objetivos Específicos

Evaluar los efectos en la salud de niños que reciben Fórmula de Inicio versus Leche Purita Modificada entre los 6 y 12 meses de intervención en relación a:

- a) Crecimiento: peso, talla, IMC, circunferencia de cabeza
- b) Composición corporal: masa grasa y masa libre de grasa
- c) Micronutrientes: hierro y Zinc plasmáticos
- d) Marcadores Biológicos Metabólicos: insulina, glucosa, perfil lipídico, adiponectina, leptina, proteína C Ultrasensible

2.3 Hipótesis

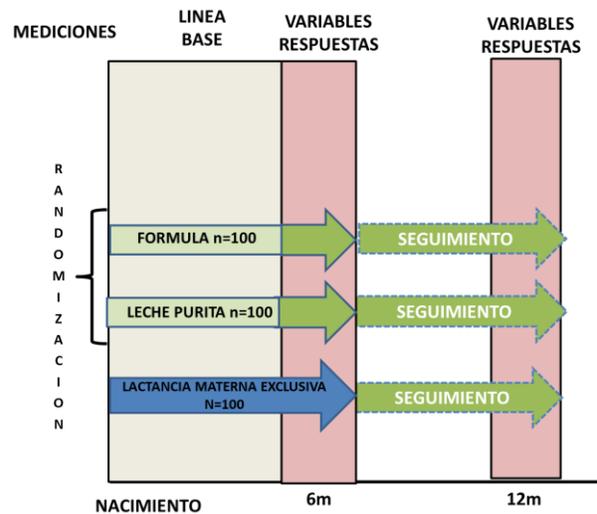
Lactantes que reciban formula de inicio tendrán a los 6 y 12 meses de vida un patrón más similar al de los niños alimentados con lactancia materna que los niños recibiendo Leche Purita Fortificada en cuanto a:

- a. crecimiento (mayor crecimiento lineal con el mismo índice de masa corporal (IMC) o peso)
- b. composición corporal (mayor masa magra y menor masa adiposa)
- c. estado de micronutrientes (mayores concentraciones de Fe y Zn)
- d. marcadores biológicos metabólicos (niveles más fisiológicos de insulina, glucosa, perfil lipídico, adiponectina, leptina, proteína C Ultrasensible)

3 MÉTODOS

3.1 Diseño el Estudio

Este estudio está anidado dentro del Observatorio Materno Infantil de Salud y Nutrición (CHIMINO), una colaboración entre el Instituto Tecnológico de Nutrición y Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile, la Universidad Católica, y el Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente (SEMHS) y que tiene como objetivo proporcionar evidencia para lograr un crecimiento y peso saludable en las madres y los niños durante los primeros 1.000 días, considerada como un ventana de oportunidad. La primera iniciativa de esta colaboración es la Cohorte Chilena Materno Infantil (CHIMINCs, Fondecyt #1130277, 2013-2016 PI: R Uauy). CHIMINCs es un ensayo aleatorizado por conglomerados en el que participan 12 consultorios de atención primaria de las comunas de La Florida y Punte Alto. Su objetivo es evaluar la eficacia de mejorar los sistemas de control con respecto a ganancia de peso durante el embarazo y promoción de la lactancia materna. El presente estudio está anidado dentro del CHIMINO y tiene como objetivo evaluar la eficacia y la efectividad de una fórmula de inicio proporcionada a lactantes menores de 12 meses en su crecimiento físico, composición corporal, y estado metabólico entre los 6 y 12 meses de vida. A partir de los 12 consultorios se reclutarán lactantes cuyas madres opten por iniciar la alimentación con fórmula antes de los 4 meses de vida y que previamente han de ser amamantados exclusivamente (hasta 4 meses). Estos recién nacidos se asignarán al azar para recibir: 1) Leche Purita Fortificada (grupo intervenido 1) 2) Fórmula estándar actual (baja en proteínas y energía, con ácidos grasos esenciales) (grupo intervenido 2). Los niños alimentados con leche materna (exclusiva hasta los 6 meses y complementaria (con alimentos sólidos, pero hay una fórmula) hasta los 12 meses) serán considerados grupo control. Desde los 6 meses se recomendará en los tres grupos iniciar alimentación sólida de acuerdo con las normas de alimentación actuales. Los participantes serán evaluados a los 6, 9 y 12 meses; el estudio finalizará cuando todos los niños lleguen a los 12 meses. El protocolo de estudio se muestra en la Figura 1.



*El ingreso al estudio ocurre en diferentes momentos entre 0 y 4 meses por lo que las tasa previo de lactancia materna exclusiva son variables

3.2 Selección de Participantes:

3.2.1 Población de estudio: lactantes sanos de término que se atiendan en cualquiera de las 12 clínicas de atención primaria

3.2.2 Criterios de inclusión de participantes:

- a) Hasta 120 días de edad al inicio del estudio
- b) Nacimiento no gemelar
- c) Edad gestacional de 37-42 semanas
- d) Peso al nacer de 2500 a 4500 g
- e) Consumo de sólo una fuente de nutrición:
 - Alimentados con fórmula infantil: Niño que consumen fórmula infantil como la única fuente de nutrición durante al menos 48 horas antes de la línea de base
 - Alimentados con Lactancia Materna: leche materna como fuente exclusiva de nutrición con la intención de alimentar a la leche materna exclusivamente 6 meses o más de edad.
 - Antecedentes de crecimiento normal (peso entre percentiles 10 y 90 de la curva OMS 2006)
 - Madre o representante legal se compromete a no participar en otro estudio clínico durante el transcurso del estudio
 - Obtención de consentimiento firmado para la participación del niño en el estudio
 - Autorización firmada para utilizar y / o de divulgar información de salud de los lactantes desde el nacimiento a través de la duración del período de estudio

3.2.3 Criterios de exclusión del participante

- a) Recepción de alimentación complementaria (es decir lactancia materna además de alimentación con fórmula)
- b) Historia de enfermedad endocrina, metabólica, o enfermedades crónicas (como diabetes), malformación congénita, o cualquier otro factor que, en opinión del investigador, pueda interferir con la capacidad del niño para ingerir alimentos, el crecimiento normal y el desarrollo del niño, o con la evaluación del lactante
- c) Evidencia de dificultades de alimentación o de intolerancia a fórmula: como vómitos o ingesta insuficiente
- d) Evidencia de problemas de crecimiento
- e) Lactantes inmunodeprimidos (diagnóstico de un médico de la inmunodeficiencia primaria o secundarias asociadas a la infección por VIH, Síndrome de Down u otros)
- f) Lactantes participando en otro estudio de investigación clínica intervencionista

3.3. Aleatorización

Al inicio del estudio todos los criterios de inclusión y exclusión se verificarán para asegurar si el posible participante califica para el estudio. Los lactantes cuyas madres planifiquen amamantar exclusivamente por ≥ 6 meses serán invitados a participar como parte del grupo control. Los lactantes alimentados con fórmula se asignarán al azar a uno de los dos productos del estudio; la probabilidad de ser asignado a cualquiera de los grupos será el mismo para cada participante (bloques permutados aleatorios estratificados por sexo). El personal involucrado en la recolección

de datos será ciego a la asignación a los grupos hasta que todos los niños hayan completado el seguimiento.

3.4 Protocolo de Mediciones:

3.4.1 Reclutamiento: los padres que opten por iniciar alimentación exclusiva con fórmula antes de los 6 meses de edad y cuyos lactantes reúnan los criterios de elegibilidad serán invitados por las matronas y enfermeras de los consultorios a participar en el estudio. Si están de acuerdo, entonces trabajadores de campo del proyecto los contactarán para fijar una entrevista en la que se volverán a revisar los criterios de inclusión y exclusión y se obtendrá por escrito el consentimiento informado. Una vez obtenida la autorización y realizada la randomización al grupo de estudio, se procederá a obtener la siguiente información: mediciones antropométricas de los padres (peso y talla corporal) si es que están presentes; información socio-demográfica; antecedentes gestacionales maternos (antecedentes, morbilidad, estado nutricional, etc.); y mediciones antropométricas del lactante (peso corporal, la longitud del cuerpo, y la circunferencia de la cabeza). En esta visita, las madres o acompañantes también serán capacitados en la realización de un diario de registro de alimentación del lactante de 3 días utilizando una balanza de alimentos que será entregada en forma gratuita. En un subgrupo aleatorio de lactantes (60 por grupo= 120 lactantes) en esta visita adicionalmente se realizará medición de composición corporal (pletimosgrafía (PeaPod) o agua deuterada), y toma de muestra de sangre. Las fórmulas serán proporcionadas gratis utilizando el sistema de distribución del consultorio junto con las instrucciones de preparación. Los lactantes cuyas madres planifiquen amamantar exclusivamente por ≥ 6 meses serán invitados a participar como grupo de control realizándose las mismas acciones (incluido un subgrupo aleatorio para mediciones de composición corporal y toma de muestra de sangre).

3.4.2 Seguimiento: una vez incluidos en el estudio, los niños en la intervención y el grupo de lactancia materna serán seguidos de forma idéntica. Las evaluaciones se llevarán a cabo en el reclutamiento (línea de base), 6, 9 y 12 meses en el centro de atención abierta de INTA, U de Chile. En cada una de estas vistas se realizarán evaluaciones antropométricas y generales para la muestra completa, mientras que las mediciones de composición corporal y la toma de sangre serán llevadas a cabo en las sub-muestras aleatorias en la línea base y a los 12 meses, y a la línea base, 6 y 12 meses, respectivamente. En cada una de las visitas también se evaluará el grado de adherencia a la intervención indicada (Leche Purita, Fórmula de Inicio, o Lactancia Materna Exclusiva (LME)). Para los grupos intervenidos se definirá como no adherente los lactantes que reciban un fórmula distinta a la indicada o lactancia materna más del 10% de las alimentaciones (o más de 3 mamaderas por semana) durante una semana o más. Los lactantes recibiendo LME deben serlo por los primeros 6 meses (menos de 10% de las alimentaciones o menos de 3 mamaderas de fórmula por semana). Los participantes que no sean adherentes serán mantenidos en el estudio y evaluados en forma similar a los adherentes para poder realizar análisis en bases a intención de tratamiento.

3.4.3 Mediciones: las mediciones a realizarse durante el estudio con detalles de su metodología y encargado se describen a continuación, separando las mediciones que se realizan en toda la muestra y en subgrupos.

Mediciones en toda la Muestra (100 niños por grupo de fórmula y 100 en grupo LME n total= 300)

3.4.3.1 Crecimiento físico: peso al nacer y la longitud al nacer, así como otra información antropométrica desde el nacimiento hasta que el reclutamiento se obtendrá de los registros electrónicos de salud debido a la colaboración existente a través de CHIMINO y verificada con la información registrada en los carnet de salud. Peso, longitud y circunferencia de la cabeza se obtendrá por una nutricionista entrenadas en el INTA mediante protocolos estandarizados y con el equipo adecuado (balance SECA, estadiómetro SECA) con una precisión de 5 g (peso) y 0,1 cm (longitud y circunferencia de la cabeza). A partir de esta información se calcularán puntajes Z en base a los patrones de crecimiento de la OMS y se clasificarán los lactantes de acuerdo a su estado nutricional.

3.4.3.2 Información de los padres: información gestacional materna (antecedentes, morbilidad, estado nutricional, etc.), información socio-demográfica, antecedentes médicos de la familia serán obtenidos de los registros electrónicos y verificados con la información que se recoja en la visita basal. En cada una de las visitas se medirá peso y talla de uno o ambos padres si es que están presentes. Estas mediciones se realizarán siguiendo protocolos estandarizados y utilizando instrumentos calibrados (tallímetro y balanza SECA precisión de 0.5 cm y 0.1 kg, respectivamente).

3.4.3.3 Ingesta Dietética del lactante: la ingesta de alimentos (lácteos y sólidos) del lactante se registrará utilizando diarios de 3 días a los 6, 9, y 12 meses. A todas las familias participantes se les proporcionará en forma gratuita balanzas de alimentos. Nutricionistas del estudio capacitarán a los padres en el uso de la balanza y en la forma de registrar la ingesta de alimentos y bebidas durante dos días de semanas y 1 día de fin de semana. Estos registros serán verificados y corregidos al momento de cada una de las entrevistas, posteriormente serán digitados y analizados por una nutricionista. Información será analizada en base a grupos de alimentos relevantes a esta edad de acuerdo a la literatura internacional y también en base a nutrientes de acuerdo a la Tabla de Composición de Alimentos Chilenos que se complementará con información de otras bases en los casos en que la información sea inexistente.

3.4.3.4 Historia clínica del lactante: en las visitas de los 6, 9 y 12 meses, personal del estudio consultará por enfermedades graves o frecuentes; esta información se complementará con datos obtenidos de los registros electrónicos de las visitas regulares de salud.

3.4.3.5 Efectos Adversos: se monitorizará la aparición de cualquier signo (incluido exámenes de laboratorio), síntoma, o enfermedad que un profesional de salud consigne como relacionada con la participación en el estudio, independiente de si es vinculable al uso de fórmula láctea o si requiere o no tratamiento. Estos eventos se consignarán en un registro especial consignando el evento, fecha de inicio y término, gravedad del evento, acción y tratamiento seguidos. La presencia de efectos adversos será monitorizada por el Comité de Monitoreo de Seguridad del

Estudio (comité conformado por especialistas no participantes del estudio que velarán por la adecuada y segura implementación de la intervención) quienes deberán decidir la necesidad de interrupción de la intervención en un participante o en la población en general.

Mediciones en Submuestra Aleatoria (60 niños por grupo de fórmula y 60 grupo LME n total= 180)

3.4.3.6 Composición Corporal del Lactante: información sobre composición corporal se recogerá al inicio del estudio y a los 12 meses. Las técnicas que se propone es pletismografía (Pea Pod, COSME). El Pea Pod es un pletismógrafo de desplazamiento de aire especialmente diseñado para evaluar composición corporal entre 1 y 8 kg. El equipo ha sido validado en cuanto a precisión y repetibilidad; es sencillo de operar, seguro y confortable (Ellis, 2007). Rápidamente, se ha vuelto el método de preferencia para evaluar composición corporal en este grupo etario con un aumento creciente de menciones en la literatura científica de esta última década. Este equipo debiera estar instalado el Laboratorio de Isótopos Estables del INTA (LIE) antes de fin del año 2014. De no ser factible, utilizar este equipo, se propone reemplazar estas mediciones por mediciones de agua deuterada. Estas mediciones son consideradas válidas en este grupo de edad y el equipo del LIE tiene amplia experiencia en estas mediciones. Las mediciones de pletismografía o agua deuterada serán realizadas en el LIE siguiendo protocolos estandarizados y por profesional especialmente capacitado.

3.4.3.7 Mediciones de Marcadores Metabólicos y de Micronutrientes: al inicio del estudio, 6, y 12 meses se tomará una muestra de sangre venosa a los lactantes seleccionados. La muestra se tomará utilizando anestésico local por personal especialmente entrenado en toma de muestra para lactantes. La muestra será centrifugada y guardada en refrigerador a -20. Los análisis a realizar en la muestra de sangre son: glucosa (calorimetría enzimática GOD-PAP con un kit comercial (Química Clínica Aplicada S.A.); insulina (RIA; Sens=0.5 mUI/ml, CVintra=8.6, CVinter=10.2); perfil lipídico (TG, colesterol HDL, LDL, y total) por método analítico seco (Vitros, Johnson & Johnson, Clinical Diagnostics Inc.); adiponectin (RIA; Sens=1.0 ng/ml, CVintra= 3.8 CVinter=4. 7); leptina (RIA; Sens=1.0 ng/ml; CVintra=3.8, CVinte=4. 7); proteína C ultrasensible (ELISA), hierro plasmático (técnica de Fischer et al (7)) y zinc plasmático (técnica de Smith et al (10)). Los análisis de marcadores metabólicos se realizarán en el Laboratorio de Nutrición de la Pontificia Universidad Católica y los análisis de micronutrientes en el Laboratorio de Micronutrientes del INTA. Los resultados serán entregados a los participantes en su visita siguiente y en el caso de la última visita, se coordinará su entrega en el INTA o el consultorio.

3.5 Análisis Estadísticos

3.5.1 Tamaño de Muestra: suponiendo un nivel de confianza de dos colas de 0,05%, un poder del 80%, **necesitaremos 80 niños de cada grupo para detectar diferencias al año de vida de: 500 g de peso (media $9,8 \pm 1,1$); $0,7 \text{ kg} / \text{mt}^2$ de IMC ($17,8 \pm 1,5$); 1.1 cm de longitud ($74,5 \pm 2,5$).** Estimamos que en un año existirá una pérdida del 20% por lo que los tamaños finales serán de **100 niños por cada grupo para el seguimiento general y las evaluaciones antropométricas.** Para las evaluaciones de la composición corporal y de marcadores metabólicos se seleccionarán aleatoriamente 60

niños de cada grupo. En este caso se considera una pérdida del 40% al año de seguimiento, por lo que se estima que tendremos poder para detectar diferencias al año de: 350 mg de masa de grasa (2.5 kg promedio \pm 0,5); 350 mg de masa libre de grasa (7.1 kg promedio \pm 0,5); 1.4 mUI / ml de insulina (media 19,1 pmol / Lt \pm 2,0); 0,4 μ g/ml de adiponectina (media 21,6 μ g/ml \pm 0,6).

3.5.2 Estrategia de Análisis: Los resultados antropométricos se expresarán como puntajes Z de acuerdo a los estándares de crecimiento de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (<http://www.who.int/childgrowth/software/en/>). Para describir las variables se utilizarán promedios y desviación estándares, o medianas y rango intercuartil en el caso de variables normales o no normales, respectivamente. Para comparar variables respuesta (crecimiento, composición corporal, y marcadores metabólicos y de micronutrientes) entre grupos (LME, intervención Leche Purita Fortificada, intervención 2 Fórmula de Inicio) en forma transversal (a los 6, 9 y 12 meses) se utilizará Pearson Chi-cuadrado y Test exacto de Fisher para datos categóricos y test-t para datos continuos con distribución normal; estos análisis se repetirán ajustando por potenciales variables de confusión (ej. randomización no efectiva) como por ejemplo, sexo, nivel educacional de las madres, ganancia de peso durante el embarazo, fumar durante el embarazo, consultorio asignado, etc realizando análisis lineales y logísticos múltiples. Para evaluar el efecto del modo de alimentación en los cambios en crecimiento, composición corporal, marcadores metabólicos y de micronutrientes entre la línea base y los 6, 9 y 12 meses se incluirán en los modelos de regresión lineal y logística múltiple información sobre la variable respuesta que corresponda en la línea base. Finalmente, para evaluar el efecto total del modo de alimentación sobre las trayectorias de crecimiento y marcadores metabólicos y de micronutrientes se realizarán modelos de regresión lineal mixta (mixed models) ajustando por potenciales variables de confusión. Los casos sin información de variables respuesta (a los 6, 9, y 12 meses) serán excluidos de todos los análisis. En una primera etapa todos los análisis serán hechos en base a intención de tratamiento, es decir de acuerdo a la asignación original independiente de su grado de adherencia; en una segunda, los análisis se repetirán de acuerdo al grado de adherencia (eficacia). Análisis estadísticos serán hechos en SAS versión 9.2 (SAS Institute Inc, Cary, NC) and Stata versión 9.2 (StataCorp LP, College Station, TX); valores $p < 0.05$ serán considerados como significativos.

4 CRONOGRAMA

En el área en que se desarrolla CHIMINO hay aproximadamente 200 nacimientos por mes y las tasas de lactancia materna son como se detalla: a) Lactancia Materna Exclusiva: 60% a los 4 meses, 45% a los 6 meses, y 30% a los 12 meses (lactancia materna con alimentación sólida solamente); b) Lactancia Materna Parcial: 72% a los 4 meses y 56% a los 6 meses. Basado en esta información estimamos que seremos capaces de reclutar alrededor de 80-90 lactantes por mes para el grupo de fórmula exclusiva (total 4 meses para reclutar 100 por grupo asumiendo 70% tasa de participación) y 120 lactantes para el grupo de Lactancia Materna Exclusiva (LME) (total 2 meses para reclutar 100 participantes asumiendo 50% de tasa de participación)

ACTIVIDADES	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18
Preparación Terreno	■									
Reclutamiento		■	■							
Mediciones Basales		■	■	■						
Evaluaciones 6 meses				■	■					
Evaluaciones 9 meses						■	■			
Evaluaciones 12 meses							■	■	■	
Análisis de Adherencia		■	■	■	■	■	■	■	■	■
Análisis de Datos		■	■	■	■	■	■	■	■	■
Escritura								■	■	■

1. Preparación de Terreno: esta fase tomará 2 meses aproximadamente y consistirá en la realización de las siguientes actividades:
 - 1.1 Reuniones con autoridades del área y de los consultorios participantes de La Florida y Puente Alto para organizar reclutamiento y desarrollo del estudio
 - 1.2 Aprobación de Comité de Ética
 - 1.3 Contacto con encuestadores a cargo de la verificación de criterios de inclusión/exclusión y de la obtención de consentimientos informados
 - 1.4 Contrato y estandarización de personal de terreno: empresa de transporte, enfermera, nutricionista, técnico de enfermería, y administrador de datos
 - 1.5 Escritura de manuales de mediciones y de procedimiento; creación de bases de datos en sistema en línea (rebase)
 - 1.6 Conformación de Comité de Monitoreo de Seguridad
 - 1.7 Compra de material: balanzas, tallímetros, balanza de alimentos, etc.
2. Reclutamiento: de acuerdo a los cálculos de tamaño de muestra y al flujo de nacimientos del área de estudio, se estima que en el transcurso de 4 meses se debería lograr el número suficiente de participantes requeridos para visualizar diferencias que tengan relevancia

desde un punto de vista clínico tanto en crecimiento, como en composición corporal y marcadores metabólicos y de micronutrientes a los 12 meses. En esta fase los potenciales participantes serán identificados desde el consultorio para posteriormente ser contactados por personal del estudio quien los invitará a participar y volverá a verificar los criterios de inclusión. Esta fase se culmina cuando se logre el tamaño de muestra más alto requerido, es decir 100 participantes por rama (n total=300)

3. Evaluaciones Basales: los participantes podrán ingresar entre los 0 y los 4 meses de edad. En el momento del ingreso (independiente de su edad) cada lactante será evaluado en el INTA por profesionales del equipo (enfermera/nutricionista y una ayudante) quienes realizarán las acciones básicas del control de salud de un lactante pero además se agregarán mediciones detalladas de antropometría (al lactante y a su madre), consultas sobre ingesta alimentaria y hábitos, y cuestionario de antecedentes perinatales y familiares, etc. En un subgrupo de 60 lactantes por grupo adicionalmente se le realizarán mediciones de composición corporal y toma de sangre venosa. En esta visita las madres o acompañantes adultos serán entrenados en el uso y registro de las balanzas de alimentos.
4. Evaluaciones 6, 9 y 12 meses: alrededor de los 6, 9 y 12 meses los participantes serán nuevamente contactados por personal del estudio para que acudan al INTA. En estas evaluaciones se volverán a realizar las acciones básicas del niño, más antropometría detallada, evaluación de adherencia (registro por pesaje de 3 días), medición de composición corporal y extracción de sangre venosa (6 y 12 meses).
5. Análisis de Adherencia: para evaluar adherencia en este estudio se solicitará que las madres de los participantes completen un diario por pesaje de tres días (2 de semana y 1 de fin de semana). Esta información será analizada por una nutricionista quien verificará su validez y consistencia. Posteriormente, la información será agrupada según grupos alimentarios y en una última fase, como nutrientes (de acuerdo a Tabla de Composición de Alimentos y Preparaciones Chilenas).
6. Análisis de Datos: personal del estudio realizará análisis de datos de acuerdo a lo descrito en la sección de métodos de la presente propuesta. Básicamente, se contratará a un bioinformático con experiencia en análisis que vaya verificando el ritmo de reclutamiento, la calidad de la información recolectada y los resultados obtenidos a los 6 y 12 meses.
7. Escritura: durante toda la segunda fase se trabajará en escribir los reportes a los participantes, a los consultorios y área; también se prepararán reportes de avance y finales para MINSAL. Finalmente, también se pretende obtener como producto de la presente licitación la escritura de un artículo a ser enviado a una revista internacional y uno, que será enviado a una revista nacional.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Battista, M. C., M. F. Hivert, et al. (2011). "Intergenerational cycle of obesity and diabetes: how can we reduce the burdens of these conditions on the health of future generations?" *Exp Diabetes Res* 2011: 596060.
- Ben-Shlomo, Y. (2007). "Rising to the challenges and opportunities of life course epidemiology." *Int J Epidemiol* 36(3): 481-483.
- Ben-Shlomo, Y. and D. Kuh (2002). "A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives." *Int J Epidemiol* 31(2): 285-293.
- Corvalan, C., M. Reyes, et al. (2013). "Structural responses to the obesity and non-communicable diseases epidemic: the Chilean Law of Food Labeling and Advertising." *Obes Rev* 14 Suppl 2: 79-87.
- Gluckman, P. D., M. A. Hanson, et al. (2007). "Early life events and their consequences for later disease: a life history and evolutionary perspective." *Am J Hum Biol* 19(1): 1-19.
- Godfrey, K. M., K. A. Lillycrop, et al. (2007). "Epigenetic mechanisms and the mismatch concept of the developmental origins of health and disease." *Pediatr Res* 61(5 Pt 2): 5R-10R.
- Hardy, R., U. Sovio, et al. (2006). "Birthweight and blood pressure in five European birth cohort studies: an investigation of confounding factors." *Eur J Public Health* 16(1): 21-30.
- Herring, S. J. and E. Oken (2011). "Obesity and diabetes in mothers and their children: can we stop the intergenerational cycle?" *Curr Diab Rep* 11(1): 20-27.
- Institute for Health Metrics and Evaluation (2012). *Global Burden of Disease country profile Chile*.
- Martorell, R. (1995). "Results and implications of the INCAP follow-up study." *J Nutr* 125(4 Suppl): 1127S-1138S.
- Newsome, C. A., A. W. Shiell, et al. (2003). "Is birth weight related to later glucose and insulin metabolism?--A systematic review." *Diabet Med* 20(5): 339-348.
- O'Reilly, J. R. and R. M. Reynolds (2013). "The risk of maternal obesity to the long-term health of the offspring." *Clin Endocrinol (Oxf)* 78(1): 9-16.
- Oken, E. and M. W. Gillman (2003). "Fetal origins of obesity." *Obes Res* 11(4): 496-506.
- Reynolds, R. M. (2013). "Excess maternal weight gain during pregnancy is associated with overweight/obesity in offspring at age 16 years, but maternal pre-pregnancy obesity has a greater effect." *Evid Based Nurs* 16(2): 43-44.
- Reynolds, R. M., K. M. Allan, et al. (2013). "Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years." *BMJ* 347: f4539.
- Uauy, R., J. Kain, et al. (2011). "How can the Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) hypothesis contribute to improving health in developing countries?" *Am J Clin Nutr* 94(6 Suppl): 1759S-1764S.
- Uauy, R., J. Kain, et al. (2008). "Nutrition, child growth, and chronic disease prevention." *Ann Med* 40(1): 11-20.
- Weng, S. F., S. A. Redsell, et al. (2012). "Systematic review and meta-analyses of risk factors for childhood overweight identifiable during infancy." *Arch Dis Child* 97(12): 1019-1026.
- World Health Organisation (2011). *Non-communicable diseases country profiles: Chile*. Geneva, World Health Organisation.

World Health Organization (2008). 2008-2013 Action Plan for the Global Strategy for the Prevention and Control of Noncommunicable Diseases. W. L. C.-i.-P. Data.

Wu, T., S. Deng, et al. (2013). "Maternal obesity caused by overnutrition exposure leads to reversal learning deficits and striatal disturbance in rats." PLoS One 8(11): e78876.

Young, B. E., S. L. Johnson, et al. (2012). "Biological determinants linking infant weight gain and child obesity: current knowledge and future directions." Adv Nutr 3(5): 675-686.



Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos

Avda. El Libano 5524, Macul, Casilla 138, Correo 11, Santiago - Chile
www.inta.cl



Universidad de Chile

Consentimiento Informado Grupo Control

Nombre del proyecto: “Estudio de evaluación de impacto nutricional de la utilización de formulas sucedáneas de leche materna (fórmula de inicio) versus leche purita fortificada en parámetros bioquímicos y una composición corporal en una cohorte de niños de menos de 12 meses.”

Investigador Principal: Dra. Camila Corvalán, Profesor Asistente, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile

Fuente de Financiamiento: Ministerio de Salud, Gobierno de Chile

1. ¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo del estudio es comparar el crecimiento, ganancia de adiposidad, estado metabólico y de micronutrientes a los 6 y 12 meses de vida entre niños que reciben Formula de Inicio y niños que reciben Leche Purita Fortificada.

2. ¿Quién puede participar en este estudio?

En este estudio pueden participar niños sanos que hayan sido embarazos no gemelares, de término, con pesos entre 2500 y 4500 gramos, que reciban atención de salud en alguno de los 12 consultorios participando en este estudio, que estén recibiendo LME y que planeen mantener LME hasta los 6 meses de vida a lo menos.

No podrán participar lactantes con antecedentes de alteraciones del crecimiento, enfermedades inmunológicas o niños recibiendo alimentación mixta.

3. ¿Por qué debiera yo considerar mi participación como sujeto de investigación en este estudio?

Para colaborar a entender de qué forma resultar más apropiado alimentar a los lactantes que deciden interrumpir la lactancia materna en los primeros 4 meses de vida.

4. ¿Tengo necesariamente que participar en este estudio? Si acepto participar, ¿puedo cambiar de opinión o retirarme?

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si está de acuerdo en participar y luego se arrepiente, puede retirarse en cualquier momento. Su decisión de participar (o no participar) en el estudio no afectará de ninguna manera la atención de salud que Ud. y/o su hijo reciban en los centros de salud correspondientes al Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

5. Si decido que mi hijo participe en el estudio ¿en qué consisten precisamente las evaluaciones, y que tipo de tratamientos o procedimientos le van a practicar?

Si Ud. acepta que su hijo/a participe en este estudio:

1. A los 6, 9, y 12 meses de vida se invitará a su hijo/a y a Ud. a asistir. al consultorio de atención abierta del Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile. En ese lugar a su hijo/a se le practicarán las actividades habituales correspondientes al programa de salud del niño brindado por el Ministerio de Salud que incluyen medirlo, pesarlo y hacerle algunas consultas en relación a su estado de salud y su alimentación.

2. En forma adicional:

- Se le solicitará que previo a las consultas en el INTA, pese y registre el consumo de alimentos y líquidos de su hijo o hija durante dos días de semana y un día de semana utilizando una balanza que se le entregará en forma gratuita

-Se le pedirá autorización para acceder a su expediente clínico, únicamente con fines de investigación

- Se le pedirá información de contacto detallada por si los investigadores requieren hacerle alguna consulta adicional

4. A un subgrupo de lactantes elegidos al azar además se le realizará:

- Medición de la cantidad de tejido adiposo que tiene el cuerpo utilizando un equipo llamado Pea Pod. Para esto su hijo/a deberá colocarse desnudo en una máquina parecida a una incubadora por alrededor de 3 minutos. Ud. podrá ver a su hijo en todo momento.

- Toma de muestra de sangre venosa (menos de una cucharadita) para análisis de marcadores metabólicos como glucosa, insulina, lípidos, y hormonas del tejido adiposo y marcadores del estado de los minerales en sangre, Hierro y Zinc.

6. ¿Qué peligros podría experimentar en este estudio, y que harán los investigadores para reducir el riesgo de que éstos se presenten?

La toma de muestra de sangre puede en algunas ocasiones generar un moretón en el sitio de punción.

7. ¿Qué harán los investigadores para asegurar que la información que recolectarán sobre mí, no caerá en manos equivocadas?

Toda la información que obtengamos de Ud. durante este estudio será estrictamente confidencial y se mantendrá en un lugar seguro. Esta información sólo será utilizada por los investigadores del proyecto y no estará disponible para otros fines. La identidad de Ud. va a permanecer en el anonimato.

8. ¿Qué beneficios personales puedo yo esperar al participar en este estudio?

Su lactante y Ud. recibirán una atención más dedicada y detallada durante todo el primer año de vida por parte del personal del estudio. Adicionalmente, Ud. recibirá información de cuál es el estado nutricional, estado metabólico y de composición corporal de su hijo/a.

9. ¿En qué podría este estudio beneficiar a otros?

Al participar en este estudio, Ud. estará ayudando a generar conocimientos acerca de cuál es la mejor forma de alimentar a niños menores de 6 meses que han interrumpido lactancia materna.

10. ¿Recibiré algún pago por participar en este estudio?

Los lactantes que sean seleccionados para las mediciones de adiposidad y/o toma de muestra de sangre recibirán una compensación económica de alrededor de \$10,000.

11. ¿Se cobrará a mí, a FONASA, el costo de algunos de estos estudios?

Ni Ud., ni FONASA tendrán que pagar nada por la participación de su hijo en este estudio.

12. Una vez que yo haya ingresado como sujeto de estudio ¿a quién tendría que dirigirme para averiguar más acerca del estudio, para saber más de mis derechos como participante en el estudio, o para hacer llegar algún reclamo respecto al trato que hubiese recibido?

Si Ud. tiene cualquier pregunta, comentario o sugerencia sobre el proyecto, por favor, póngase en contacto con la Dra. Camila Corvalán. Su número de teléfono es 9781506 y su dirección de correo es ccorvalan@inta.uchile.cl. Si Ud. tiene alguna pregunta o inquietud acerca de sus derechos como participante en este estudio, puede comunicarse con la Dra. Ana María Pino,

Presidenta del Comité de Ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile. Su número de teléfono es 978-1418.

13. ¿Después que firme el documento, quien lo guardará?

Su firma indica que Ud. ha aceptado participar en el estudio. Una copia de este formulario de consentimiento le será entregada a Ud. y otra copia será guardada bajo la responsabilidad de la Dra. Camila Corvalán.



Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos

Avda. El Libano 5524, Macul, Casilla 138, Correo 11, Santiago - Chile
www.inta.cl



Universidad de Chile

Consentimiento Informado Grupo Intervenido

Nombre del proyecto: “Estudio de evaluación de impacto nutricional de la utilización de formulas sucedáneas de leche materna (fórmula de inicio) versus leche purita fortificada en parámetros bioquímicos y una composición corporal en una cohorte de niños de menos de 12 meses.”

Investigador Principal: Dra. Camila Corvalán, Profesor Asistente, Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile

Fuente de Financiamiento: Ministerio de Salud, Gobierno de Chile

3. ¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo del estudio es comparar el crecimiento, ganancia de adiposidad, estado metabólico y de micronutrientes a los 6 y 12 meses de vida entre niños que reciben Formula de Inicio y niños que reciben Leche Purita Fortificada.

4. ¿Quién puede participar en este estudio?

En este estudio pueden participar niños sanos que hayan sido embarazos no gemelares, de término, con pesos entre 2500 y 4500 gramos, cuyas madres quieran suspender totalmente la LM, y que reciban atención de salud en alguno de los 12 consultorios participando en este estudio. No podrán participar lactantes con antecedentes de alteraciones del crecimiento, enfermedades inmunológicas o niños recibiendo alimentación mixta.

3. ¿Por qué debiera yo considerar mi participación como sujeto de investigación en este estudio?

Para colaborar a entender de qué forma resultar más apropiado alimentar a los lactantes que deciden interrumpir la lactancia materna en los primeros 4 meses de vida.

4. ¿Tengo necesariamente que participar en este estudio? Si acepto participar, ¿puedo cambiar de opinión o retirarme?

La participación en este estudio es totalmente voluntaria. Si está de acuerdo en participar y luego se arrepiente, puede retirarse en cualquier momento. Su decisión de participar (o no participar) en el estudio no afectará de ninguna manera la atención de salud que Ud. y/o su hijo reciban en los centros de salud correspondientes al Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

5. Si decido que mi hijo participe en el estudio ¿en qué consisten precisamente las evaluaciones, y que tipo de tratamientos o procedimientos le van a practicar?

Si Ud. acepta que su hijo participe en este estudio:

3. Su hijo será asignado al azar a recibir la leche que entrega el programa nacional de alimentación (Ej. Leche Purita Fortificada) o una Fórmula de Inicio; ambos tipos de leche se le darán a través del consultorio siguiendo el procedimiento de rutina.

4. A los 6, 9, y 12 meses de vida se invitará a su hijo/a y a Ud. a asistir al consultorio de atención abierta del Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile. En ese lugar a su hijo/a se le practicarán las actividades habituales correspondientes al programa de salud del niño brindado por el Ministerio de Salud que incluyen medirlo, pesarlo y hacerle algunas consultas en relación a su estado de salud y su alimentación.

5. En forma adicional:

- Se le solicitará que previo a las consultas en el INTA, pese y registre el consumo de alimentos y líquidos de su hijo o hija durante dos días de semana y un día de semana utilizando una balanza que se le entregará en forma gratuita

-Se le pedirá autorización para acceder a su expediente clínico, únicamente con fines de investigación

- Se le pedirá información de contacto detallada por si los investigadores requieren hacerle alguna consulta adicional

4. A un subgrupo de lactantes elegidos al azar además se le realizará:

- Medición de la cantidad de tejido adiposo que tiene el cuerpo utilizando un equipo llamado Pea Pod. Para esto su hijo/a deberá colocarse desnudo en una máquina parecida a una incubadora por alrededor de 3 minutos. Ud. podrá ver a su hijo en todo momento.

- Toma de muestra de sangre venosa (menos de una cucharadita) para análisis de marcadores metabólicos como glucosa, insulina, lípidos, y hormonas del tejido adiposo y marcadores del estado de los minerales en sangre, Hierro y Zinc.

6. ¿Qué peligros podría experimentar en este estudio, y que harán los investigadores para reducir el riesgo de que éstos se presenten?

El uso de fórmulas (de inicio y Leche Purita) a veces suele asociarse con problemas gastrointestinales de menor gravedad (distensión, diarrea, y a veces vómitos), sin embargo es en general considerado seguro para la gran mayoría de los lactantes. La toma de muestra de sangre puede en algunas ocasiones generar un moretón en el sitio de punción.

7. ¿Qué harán los investigadores para asegurar que la información que recolectarán sobre mí, no caerá en manos equivocadas?

Toda la información que obtengamos de Ud. durante este estudio será estrictamente confidencial y se mantendrá en un lugar seguro. Esta información sólo será utilizada por los

investigadores del proyecto y no estará disponible para otros fines. La identidad de Ud. va a permanecer en el anonimato.

8. ¿Qué beneficios personales puedo yo esperar al participar en este estudio?

Su lactante y Ud. recibirán una atención más dedicada y detallada durante todo el primer año de vida por parte del personal del estudio. Adicionalmente, Ud. recibirá información de cuál es el estado nutricional, estado metabólico y de composición corporal de su hijo/a.

9. ¿En qué podría este estudio beneficiar a otros?

Al participar en este estudio, Ud. estará ayudando a generar conocimientos acerca de cuál es la mejor forma de alimentar a niños menores de 6 meses que han interrumpido lactancia materna.

10. ¿Recibiré algún pago por participar en este estudio?

Los lactantes que sean seleccionados para las mediciones de adiposidad y/o toma de muestra de sangre recibirán una compensación económica de alrededor de \$10,000.

11. ¿Se cobrará a mí, a FONASA, el costo de algunos de estos estudios?

Ni Ud., ni FONASA tendrán que pagar nada por la participación de su hijo en este estudio.

12. Una vez que yo haya ingresado como sujeto de estudio ¿a quién tendría que dirigirme para averiguar más acerca del estudio, para saber más de mis derechos como participante en el estudio, o para hacer llegar algún reclamo respecto al trato que hubiese recibido?

Si Ud. tiene cualquier pregunta, comentario o sugerencia sobre el proyecto, por favor, póngase en contacto con la Dra. Camila Corvalán. Su número de teléfono es 9781506 y su dirección de correo es ccorvalan@inta.uchile.cl. Si Ud. tiene alguna pregunta o inquietud acerca de sus derechos como participante en este estudio, puede comunicarse con la Dra. Ana María Pino, Presidenta del Comité de Ética del Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la Universidad de Chile. Su número de teléfono es 978-1418.

13. ¿Después que firme el documento, quien lo guardará?

Su firma indica que Ud. ha aceptado participar en el estudio. Una copia de este formulario de consentimiento le será entregada a Ud. y otra copia será guardada bajo la responsabilidad de la Dra. Camila Corvalán