

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMEDICAS
SECRETARIA DE INVESTIGACION Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“IMPACTO DE LA ADMINISTRACION DURANTE 10 DIAS DE CALOSTRO,
EXTRAIDO Y CONSERVADO DURANTE LOS PRIMEROS TRES DIAS
POSTNATALES; EN LA INCIDENCIA DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE,
LA TOLERANCIA ORAL Y LA GANANCIA PONDERAL EN NEONATOS”**

POR:
DR. ALAN ESPARZA CAMPOS

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN PEDIATRIA MEDICA

CHIHUAHUA, CHIH., MEXICO

ENERO DE 2025



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis **"IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DURANTE 10 DIAS DE CALOSTRO, EXTRAÍDO Y CONSERVADO DURANTE LOS PRIMEROS TRES DÍAS POSTNATALES; EN LA INCIDENCIA DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, LA TOLERANCIA ORAL Y LA GANANCIA PONDERAL EN NEONATOS"** que presenta el DR. ALAN ESPARZA CAMPOS, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en PEDIATRIA MEDICA.

Ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DRA. ROSA EMMA MARTINEZ SANDOVAL
Jefe de Enseñanza
Hospital General de Chihuahua "Dr. Salvador Zubirán Anchondo"

DR. LORENZO MORGAN AVENDAÑO
Profesor Titular de la Especialidad
Hospital General de Chihuahua "Dr. Salvador Zubirán Anchondo"

DR. REY JESUS HERNANDEZ ZUÑIGA
Director de Tesis
Hospital General de Chihuahua "Dr. Salvador Zubirán Anchondo"

DRA. MARIA ELENA MARTINEZ TAPIA
Asesora Metodológica

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

RESUMEN

Durante la segunda mitad del año 2024, se realizó un protocolo de calostroterapia en el Hospital General de Chihuahua “Salvador Zubirán Anchondo”. Donde se abordaron complicaciones relacionadas con la prematuridad, como la intolerancia oral, la inadecuada ganancia ponderal y la incidencia de enterocolitis necrotizante. El objetivo principal fue evaluar el efecto terapéutico del calostro, mediante la reducción en la incidencia de enterocolitis y de ayuno, así como el mejoramiento de la tolerancia a la progresión oral y la velocidad de ganancia ponderal.

Se llevó a cabo un estudio controlado aleatorizado, con la administración de calostro a un grupo de recién nacidos prematuros, comprando su impacto en las tasas de enterocolitis y otros parámetros clínicos con respecto a un grupo control. Se encontró una diferencia en el tiempo promedio para alcanzar la vía enteral completa, el grupo de intervención logró este hito en 9.41 ± 2.40 días, mientras que el grupo control requirió 13.25 ± 5.30 días. La diferencia en el tiempo promedio para alcanzar el peso meta también fue menor, 10.45 ± 2.28 días, en comparación de 13.55 ± 3.58 días del grupo control. Ningún participante del grupo de intervención desarrolló enterocolitis, a diferencia del 8% del grupo control. La investigación sugiere que la calostroterapia es una intervención efectiva para mejorar los resultados clínicos en prematuros, destacando su potencial para reducir complicaciones graves como la enterocolitis y mejorar el bienestar gastrointestinal en este grupo vulnerable.

Palabras clave: Calostroterapia, disbiosis, inmunoglobulinas, prematuridad.

ABSTRACT

During the second half of 2024, a colostrum therapy protocol was implemented at the "Salvador Zubirán Anchondo" General Hospital in Chihuahua. This study addressed complications related to prematurity, such as oral intolerance, inadequate weight gain, and the incidence of necrotizing enterocolitis. The main objective was to evaluate the therapeutic effect of colostrum by reducing the incidence of enterocolitis and fasting, as well as improving tolerance to oral progression and weight gain velocity. A randomized controlled trial was conducted, administering colostrum to a group of premature newborns and comparing its impact on enterocolitis rates and other clinical parameters with a control group. A significant difference was found in the average time to achieve full enteral feeding; the intervention group reached this milestone in 9.41 ± 2.40 days, while the control group required 13.25 ± 5.30 days. The difference in the average time to reach target weight was also lower, at 10.45 ± 2.28 days compared to 13.55 ± 3.58 days for the control group. Additionally, no participants in the intervention group developed enterocolitis, unlike 8% of those in the control group. The research suggests that colostrum therapy is an effective intervention for improving clinical outcomes in premature newborns, highlighting its potential to reduce severe complications such as necrotizing enterocolitis and improve gastrointestinal well-being in this vulnerable group.

Keywords: Colostrum, dysbiosis, immunoglobulins, prematurity.

HOSPITAL GENERAL "DR. SALVADOR
ZUBIRÁN ANCHONDO"
DIRECCIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CONBIOETICA-08-CEI-001-20170517

Chihuahua, Chih. a 14 ENE 2025

Oficio No. CEI-AR-0003-2025

APROBACIÓN DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

REUNIÓN ORDINARIA

EN LA CIUDAD DE CHIHUAHUA, CHIH., SIENDO LAS 12:00 HORAS DEL DÍA MARTES 14 DE ENERO DEL 2024 EN EL LUGAR QUE OCUPA LA SALA DE JUNTAS DE LA SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DE ESTE HOSPITAL GENERAL DR. SALVADOR ZUBIRÁN ANCHONDO, UBICADO EN AVE. CRISTOBAL COLÓN #510 COL. BARRIO EL BAJO, SE REUNIERON LOS INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CON EL FIN DE DAR RESPUESTA A LA PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE LA TESIS CON NÚMERO DE REGISTRO 0361 Y FECHA DE APROBACIÓN : **"IMPACTO DE LA ADMINISTRACIÓN DURANTE 10 DIAS DE CALOSTRO, EXTRAÍDO Y CONSERVADO DURANTE LOS PRIMEROS TRES DÍAS POSTNATALES, EN LA INCIDENCIA DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE, LA TOLERANCIA ORAL Y LA GANANCIA PONDERAL EN NEONATOS"** QUE PRESENTA EL C.

DR. ALAN ESPARZA CAMPOS
MÉDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

OBSERVACIONES

- QUEDA ACEPTADO PARA LOS TRÁMITES DE TITULACIÓN
- SE LE SUGIERE PUBLICAR LOS RESULTADOS DE SU INVESTIGACIÓN EN PLAZO MÁXIMO DE 6 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN.

NO HABIENDO OTRO ASUNTO MAS QUE TRATAR SE DA POR TERMINADA LA PRESENTE, FIRMANDO AL CALCE EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. SALVADOR ZUBIRÁN ANCHONDO".


DR. CARLOS ROBERTO CERVANTES SANCHEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



INDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1	MARCO TEORICO	2
1.2	ANTECEDENTES.....	15
1.3	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	32
2.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	37
2.1	DISEÑO DE ESTUDIO.....	37
2.2	POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	37
2.3	TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TÉCNICA DE MUESTREO.....	37
2.4	CRITERIOS DE SELECCIÓN	37
2.4.1	CRITERIOS DE INCLUSION	37
2.4.2	CRITERIOS DE EXCLUSION	38
2.4.3	CRITERIOS DE ELIMINACION.....	38
2.5	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	39
2.5.1	VARIABLES INDEPENDIENTES	39
2.5.2	VARIABLES DEPENDIENTES.....	39
2.5.3	VARIABLES DE CONTROL	40
2.6	TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS	41
2.7	CAPTURA DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	44
2.8	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	45
3.	CRONOGRAMA.....	48
4.	RECURSOS.....	48
4.1	HUMANOS:	48
4.2	MATERIALES	48
4.3	FINANCIEROS	49
5.	RESULTADOS.....	49
6.	DISCUSIÓN	58
7.	CONCLUSIONES	62
8.	REFERENCIAS	65
9.	ANEXOS.....	68



1.

INTRODUCCIÓN

La prematuridad es una de las principales causas de mortalidad neonatal y de discapacidad a largo plazo. A nivel mundial, las complicaciones relacionadas con nacimientos prematuros son la principal causa de muerte en bebés menores de 28 días y la segunda causa de mortalidad en niños menores de cinco años. Está estrechamente relacionada con un mayor riesgo de infecciones debido a un sistema inmunitario inmaduro, la necesidad de intervenciones médicas invasivas y el inicio tardío de la exposición a la leche materna. La enterocolitis necrotizante (ECN) es una complicación grave que afecta a una proporción significativa de recién nacidos prematuros, especialmente aquellos con muy bajo peso al nacer. Y se caracteriza por la inflamación y necrosis de la mucosa intestinal, lo que puede llevar a perforación intestinal y sepsis. Esta es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales. La incidencia de ECN varía, afectando entre el 2% y el 7% de los bebés menores de 32 semanas de gestación y entre el 5% y el 22% de aquellos con un peso inferior a 1000 gramos, dependiendo de varios factores, incluyendo la edad gestacional y las prácticas de alimentación. La mortalidad recién nacidos prematuros se estima en un rango amplio, que va desde el 20% hasta el 30% en promedio. Sin embargo, esta cifra puede ser mayor en casos de mayor gravedad, y en los casos más graves que requieren intervención quirúrgica, la tasa puede llegar hasta el 67%.

Otro problema asociado a la prematuridad es la ganancia ponderal insuficiente, un problema común entre los recién nacidos prematuros debido a varios factores intrínsecos y extrínsecos como el catabolismo aumentado, secundario a varios procesos fisiológicos como estrés, termorregulación, maduración orgánica y



procesos sobre agregados como sepsis o aumento del esfuerzo respiratorio, lo que conlleva que el cuerpo del bebé utilice más energía, limitando la posibilidad de crecer. Debido a estas complicaciones, los bebés prematuros a menudo requieren estancias hospitalarias prolongadas en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Estas estancias prolongadas no solo consumen recursos hospitalarios, sino que también aumentan el riesgo de infecciones nosocomiales y pueden afectar negativamente el bienestar emocional de las familias.

El calostro es una fuente invaluable de nutrición y protección inmunológica para los bebés prematuros, superando tanto a la leche materna madura como a la fórmula infantil en varios aspectos críticos. Su administración temprana puede reducir significativamente las complicaciones neonatales. Por lo tanto, es necesario emplear estrategias terapéuticas que mejoren tanto la supervivencia como la morbilidad. La calostroterapia, que implica la administración de calostro materno a los recién nacidos prematuros, puede ser una intervención efectiva para abordar estos problemas, debido a su alta concentración de inmunoglobulinas, factores de crecimiento y otros componentes bioactivos como lactoferrina y oligosacáridos, ha demostrado aumentar significativamente los niveles de IgA en la sangre de los bebés prematuros, así como promover el desarrollo del tracto gastrointestinal y la maduración de otros sistemas orgánicos. Su administración temprana podría reducir el riesgo de infecciones y mejorar la tolerancia alimentaria, facilitando una mejor ganancia de peso, contribuyendo a reducir la duración de la estancia hospitalaria al acelerar la recuperación y el desarrollo general del bebé.

1.1 MARCO TEORICO

PREMATUREZ



En México la tasa de mortalidad neonatal (muertes en los primeros 28 días de vida) fue de 12.1 por 1,000 nacidos vivos durante el 2020, y de acuerdo a datos de la UNICEF, la tasa de mortalidad de recién nacidos prematuros en México es de 88 por cada 1,000 nacidos vivos.

Esto ubica a México en el puesto 88 de 163 países en términos de mortalidad neonatal, lo cual refleja una carga significativa de mortalidad en este grupo vulnerable. La reducción de la mortalidad neonatal y de prematuros sigue siendo un desafío importante para el sistema de salud mexicano.

Considerando que, si bien se han logrado avances, la tasa de mortalidad de recién nacidos prematuros en México sigue siendo elevada en comparación con estándares internacionales, lo que resalta la necesidad de fortalecer los cuidados neonatales y las estrategias de prevención y manejo de la prematuridad en este país.

“Tanto los clínicos como los perinatólogos reconocen de manera uniforme que el nacimiento prematuro es el problema sanitario más acuciante en perinatología, dada su contribución global a la mortalidad infantil” (1).

Los recién nacidos prematuros, definidos como aquellos nacidos antes de las 37 semanas de gestación, tienen un mayor riesgo de requerir su ingreso a una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), en comparación con los bebés nacidos a término. Debido a que cuentan con mayor riesgo para presentar complicaciones como deshidratación, inestabilidad térmica, dificultad respiratoria, dificultad para coordinar la alimentación y sufrir de hipoglucemias.

Es importante destacar la vulnerabilidad de este grupo de recién nacidos y la necesidad de una atención especializada y un seguimiento estrecho para prevenir



y manejar adecuadamente estas complicaciones. “El desafío consiste en aportar nutrición adecuada para sostener el crecimiento y también equiparar el gasto energético cuando el recién nacido se enfrenta a problemas...” (1).

La energía destinada al crecimiento se refiere a la cantidad de energía que se deposita, la cual varía según la composición del aumento de peso. En este contexto, la deposición de proteínas y grasas corresponde a 5.65 y 9.25 kcal por gramo de tejido, respectivamente. Se estima que los requerimientos energéticos promedio para el crecimiento oscilan entre 3.6 y 4.7 kcal/g, además del gasto energético en reposo. Así, para alcanzar un aumento de peso de 17 a 20 g/kg/d, y suponiendo que este aumento consiste en un 13% de proteínas y entre un 20% y un 30% de grasas, se necesitaría una energía metabolizable para el crecimiento de entre 106 y 138 kcal/kg/d, tomando como base un gasto energético en reposo de 60 a 70 kcal/kg/d. Considerando la energía que se pierde en las heces (entre un 5% y un 10%), esto se traduce en una ingesta total de energía de aproximadamente 115 a 160 kcal/kg/d, sin importar el tipo de alimento consumido. (2)

“La duración de la hospitalización del recién nacido prematuro tardío es inversamente proporcional a su edad gestacional... En promedio, los recién nacidos a las 34 semanas de gestación son hospitalizados durante 6-11 días; los nacidos a las 35 semanas de gestación, durante 4-6 días, y los nacidos a las 36 semanas de gestación, durante 3-4 días” (1)

CALOSTRO

En el periodo prenatal, la vía placentaria es la única vía nutricional e inmunológica, principalmente IgG. La eficacia de la transferencia de anticuerpos



maternos al feto depende de características como el isotipo y el periodo gestacional en el que se encuentre. Si bien la transferencia de anticuerpos comienza a las 13 semanas, la mayor parte del paso tiene lugar durante las últimas 4 semanas de gestación. Por lo que los recién nacidos de 22 semanas de gestación tienen < 10% de las concentraciones maternas, mientras que aquellos que nacen a término tienen hasta el 130% (1).

Al iniciar el periodo postnatal el papel nutricional e inmunológico placentario es relevado por la leche materna inmadura. De acuerdo con la OMS calostro es la leche amarillenta y espesa que se produce al final del embarazo, siendo este el alimento perfecto para el recién nacido, cuya administración debe comenzar en la primera hora de vida. El calostro cuenta con una composición singular con respecto a la leche de transición y la madura, que le otorga elementos nutricionales e inmunológicos que favorecen la adaptación y maduración del sistema enteral e inmunológico. (3) “Se ha sugerido que el calostro orofaríngeo es una continuación de la exposición de la orofaringe fetal al crecimiento y a los biofactores protectores del líquido amniótico durante la vida fetal” (4).

La alimentación con leche materna disminuye el riesgo de enterocolitis necrotizante y sepsis de inicio tardío, se relaciona con una menor mortalidad total y mortalidad por infecciones, mostrando una relación dosis-respuesta que se extiende hasta los 2 años de edad. Siendo crucial el momento en que se inicia la alimentación con leche materna; se ha observado que los bebés que comienzan a amamantar 24 horas después del nacimiento tienen una mayor tasa de mortalidad en comparación con aquellos que lo hacen antes (5).



Estudios clínicos y revisiones de la literatura han demostrado una relación favorable entre la administración de calostro humano y una menor tasa de morbilidad” (3). En la leche materna la Inmunoglobulina A secretora (sIgA) es el isotipo predominante, representando más del 90% de todas inmunoglobulinas, la cual proporciona protección inmunológica local en las mucosas y especialmente en el tracto gastrointestinal. Adicionalmente cuenta con concentraciones variables de inmunoglobulina G (IgG) e inmunoglobulina M (IgM), junto con otros factores inmunológicos. La lisozima presente en la leche materna es otro elemento que influye en los efectos inmunológicos e inmunomoduladores de la lactancia. Que además de provocar la lisis de bacterias, actúa en sinergia con las inmunoglobulinas y la lactoferrina. Esta última, posee un amplio espectro antimicrobiano y se considera que ayuda a prevenir respuestas inmunitarias excesivas al inhibir las citoquinas inflamatorias (6).

MICROBIOMA

Las comunidades microbianas que habitan de manera estable un nicho ecológico suelen vivir en un estado de equilibrio denominado eubiosis, el cual se caracteriza por la predominancia de relaciones simbióticas beneficiosas entre los microorganismos y su hospedador. Mientras que la disbiosis intestinal en recién nacidos se refiere a un desequilibrio en la composición del microbiota intestinal, que puede tener consecuencias importantes para la salud del recién nacido. “Las bacterias comensales producen ácidos orgánicos que disminuyen el pH en el intestino e inhiben la colonización compitiendo por sitios de adhesión intestinal y produciendo péptidos que inhiben el crecimiento de otros microorganismos” (7).



Las bacterias comensales también ejercen efectos tróficos sobre la mucosa intestinal a través de la generación de ácidos grasos de cadena corta que activan diversos receptores (GPR41 y GPR43), estimulando la producción de hormonas enteroendocrinas, por parte de las células L intestinales, como el péptido similar al glucagón (GLP-1) y el péptido tirosina-tirosina (PYY), quienes tienen un papel en la modulación en el metabolismo de glucosa y la sensibilidad a la insulina.

Otros metabolitos resultantes de la actividad metabólica del microbiota sobre la dieta, como los indoles, pueden incrementar la sensibilidad de las neuronas aferentes del colon al péptido similar al glucagón-1 (GLP-1), contribuyendo a los efectos de esta hormona sobre la homeostasis energética. “Los metabolitos derivados del microbiota y las hormonas intestinales pueden estar asociados con el desarrollo de intolerancia alimentaria.” (8).

“El 90% de las bacterias intestinales pertenecen a 2 filos: Bacteroidetes y Firmicutes. Las Proteo-bacterias, Actinobacterias, Fusobacterias y Verrucomicrobia completan el 10% restante junto con pocas especies del dominio Arquea” (9).

En los recién nacidos, la colonización inicial intestinal comienza durante el parto y se ve influenciada por factores como la vía de nacimiento, el entorno, el tipo de leche empleada y el uso de antibióticos. “La exposición a antibióticos tiene un efecto significativo sobre el microbioma y su duración impacta en el riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante” (10).

El análisis de la flora bacteriana intestinal en bebés prematuros que desarrollan ECN revela un patrón anormal de colonización a expensas de más bacterias patógenas como las gammaproteobacterias (7).



“Las proteobacterias como Klebsiella puede causar una disminución concomitante de bacterias comensales productoras de ácidos grasos de cadena corta, como Firmicutes y Bacteroidetes y su ausencia puede desempeñar un papel en la intolerancia alimentaria” (8).

“Las gammaproteobacterias (E. coli, Salmonella, Pseudomonas, etc.) son un conjunto de bacterias Gramnegativas, cuya membrana externa contiene altos niveles de lipopolisacáridos que inducen la sobre activación de la señal del receptor toll tipo 4 (TLR4) y da como resultado la inhibición de la proliferación y migración de los enterocitos, lo que culmina en su apoptosis a través de la activación de la vía NFkB (potenciador del factor nuclear kappa de las células B activadas)” (7).

La pieza central de la respuesta proinflamatoria parece ser este receptor de tipo Toll 4 que es activado por un lipopolisacárido bacteriano. Los recién nacidos a término expresan bajos niveles de TLR4 en la mucosa intestinal. En cambio, el intestino del prematuro se caracteriza por altos niveles de TLR4 (10).

ENTEROCOLITIS

Es una emergencia neonatal grave que afecta principalmente a prematuros “Más del 90% de los casos comunicados de enterocolitis corresponden a recién nacidos prematuros” (11). Su etiología es multifactorial, con participación de inmadurez intestinal, isquemia y agentes bacterianos. “Siendo una afección inflamatoria del tracto gastrointestinal multifactorial y potencialmente mortal, que afecta entre el 0,3% y el 2,4% por cada 1000 nacidos vivos” (4).

A pesar de los progresos en los cuidados intensivos neonatales, la tasa de morbi-mortalidad relacionada con la enterocolitis necrotizante sigue siendo elevada. “La frecuencia de enterocolitis necrotizante se incrementa progresivamente a



medida que disminuye el peso al nacer. Mientras que en bebés de 1.250 a 1.500 gramos la incidencia es del 3%, en aquellos con un peso entre 500 y 750 gramos alcanza el 12%. De manera análoga, la tasa de mortalidad en estos 2 grupos poblacionales es del 16% y el 42% respectivamente (11).

E incluso en los supervivientes las complicaciones más comunes de la ECN son la perforación intestinal, la estenosis y el síndrome de intestino corto, que pueden requerir cirugía, así como la sepsis y el shock séptico, que amenazan la vida del recién nacido. Además, la enterocolitis se asocia a un mayor riesgo de problemas en el neurodesarrollo a largo plazo.

Entre los factores de riesgo asociados al desarrollo de enterocolitis, están la prematuridad, el bajo peso al nacer, la alimentación con fórmula, disminución del flujo sanguíneo intestinal, respuesta inmunitaria inmadura y la exposición a bacterias en unidades neonatales. “Pese a una serie de estudios destinados a identificar factores de riesgo de enterocolitis, la prematuridad (ya sea edad gestacional o bajo peso de nacimiento) parece ser la única asociación demostrada de manera uniforme” (10).

Actualmente se propone que el intestino inmaduro del bebé prematuro, junto con algún tipo de agresión como la disbiosis. “Se presume que la colonización anómala del intestino del recién nacido prematuro con bacterias patógenas es una contribución clave a la enterocolitis, pero no la causa absoluta” (11).

Mas los cambios en el metabolismo de los nutrientes, modifica el metabolismo intestinal y libera citocinas inflamatorias. Lo que desencadena una respuesta inmunitaria excesiva en un contexto de insuficiencia de factores protectores e isquemia microvascular en la pared intestinal. “La evidencia contemporánea indica



que un elemento esencial para la aparición de enterocolitis es una respuesta ausente o inapropiada de los sistemas inmunitarios del intestino (10).

La alimentación enteral, especialmente con leche maternizada, proporciona un sustrato para la proliferación bacteriana en un intestino inmaduro y con menor motilidad, lo que aumenta el riesgo de desarrollar enterocolitis. “Más del 90% de los casos de ECN ocurren en bebés que han sido alimentados por vía enteral” (7). Sin embargo, un inicio gradual de la alimentación y el uso de leche materna pueden reducir este riesgo.

Los ácidos biliares, especialmente los hidrofóbicos y en altas concentraciones, que pueden ser citotóxicos para la mucosa intestinal al alterar la permeabilidad de la membrana, inducir estrés oxidativo y activar vías inflamatorias y apoptóticas en las células epiteliales. “La alimentación con leche artificial, que claramente tiene una asociación más estrecha con enterocolitis que la leche materna, induce mayor secreción de ácidos biliares” (10).

Los antibióticos pueden causar disbiosis al matar indiscriminadamente tanto a las bacterias beneficiosas como a las patógenas en el intestino, alterando la ecología intestinal. “Las cefalosporinas y las fluoroquinolonas, son particularmente perjudiciales para las bacterias anaerobias, que son predominantes en el intestino sano, lo que hace que el microclima intestinal sea menos ácido y más favorable para el crecimiento de proteobacterias” (7).

PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS

Alimentar a los recién nacidos con leche materna continúa siendo la intervención más eficaz para evitar la ECN en recién nacidos prematuros (10).



La lactancia materna desempeña un papel fundamental en la prevención de la enterocolitis necrotizante (ECN). “Dada la presentación aguda de la enterocolitis, su progresión rápida y la falta de pruebas de detección sistemática de fácil acceso, el método más prometedor para reducir la morbimortalidad reside en la prevención” (11). En primer lugar, la leche materna contiene una gran cantidad de factores de crecimiento y hormonas que estimulan el desarrollo y maduración del tracto gastrointestinal del bebé. Estos factores, como el factor de crecimiento epidérmico (EGF) y el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que promueven la proliferación de células epiteliales intestinales, mejoran la barrera de la mucosa y fortalecen las uniones intercelulares. Lo que contribuye a una mejor integridad y función de la barrera intestinal, lo que reduce la susceptibilidad a la inflamación y la translocación bacteriana. También contiene una gran variedad de factores inmunológicos, como inmunoglobulina A secretora (sIgA), lisozima y lactoferrina, que inhiben el crecimiento de patógenos potenciales y modulan la respuesta inmune (12). Estos factores ayudan a mantener un equilibrio bacteriano intestinal y previenen la proliferación de bacterias patógenas que pueden desencadenar la inflamación intestinal característica de la ECN. Además, la leche materna es rica en oligosacáridos, que actúan como prebióticos y promueven el crecimiento de bacterias beneficiosas en el intestino. Estas bacterias comensales compiten con los patógenos por los sitios de adhesión y nutrientes, y producen metabolitos como los ácidos grasos de cadena corta, que tienen propiedades antiinflamatorias y protectoras para el intestino.

“ Estudios han demostrado que el número de bebés que se necesita tratar con una dieta exclusivamente basada en leche humana para prevenir 1 caso de ECN



es de 6 a 10, mientras que el número necesario para prevenir 1 caso de ECN quirúrgica es de 6” (7)

La leche materna es una poderosa herramienta para proteger el delicado intestino del prematuro. Por lo tanto, promover y apoyar la lactancia materna en unidades de cuidados intensivos neonatales es fundamental.

INTORELANCIA A LA VIA ORAL

Las interrupciones en la alimentación, siendo la intolerancia alimentaria un factor clave, resultan en un aporte insuficiente de nutrientes, con ingestas de energía y proteínas por debajo de lo necesario. A menudo, los pacientes reciben menos del 50% de los requerimientos establecidos. Esto puede provocar una mayor deterioración del estado nutricional y un incremento en el riesgo de morbilidad y mortalidad. (13)

La intolerancia a la vía oral es un diagnóstico frecuente en unidades de recién nacidos, tanto en prematuros como a término. “Alguna vez se propuso una definición integral como la incapacidad para digerir la alimentación enteral presentada como un volumen residual gástrico superior al 50%, distensión abdominal, emesis o la interrupción del plan de alimentación del paciente” (8)

Sin embargo, la inespecificidad de estos signos para orientar a un diagnóstico claro ha conducido a realizar más investigaciones para integrar una definición diagnóstica consensuada; y aun que actualmente no existe una definición operativa universalmente, los criterios más comúnmente mencionados por diversos autores son la presencia de distensión abdominal, vómitos, residuo gástrico aumentado o necesidad de suspender la alimentación enteral por vía oral. Por lo que para motivos de evaluación clínica se tienden a agrupar en 3 categorías de acuerdo a algunas



revisiones. i) la retención o interrupción de la alimentación enteral como resultado de síntomas gastrointestinales, ii) la presencia de volumen gastro residual o síntomas gastrointestinales (incluidos vómitos, diarrea) y iii) incapacidad para alcanzar los objetivos de alimentación enteral. (13)

En el caso de los pacientes prematuros, es importante considerar como etiología de la intolerancia oral, la inmadurez del sistema digestivo. “En el recién nacido prematuro hay una menor posibilidad de tolerar la nutrición enteral, pues existe un inadecuado grado de maduración de las funciones digestivas como la motilidad intestinal, la digestión enzimática, las respuestas hormonales y la inmunidad local” (14).

Los esfuerzos en crear una definición precisa de esta entidad son de importancia clínica, puesto que como puede llegar a ser difícil distinguir entre efectos asociados a la ventilación mecánica, la medicación o un trastorno gastrointestinal grave, y es frecuente que se llegue a la interrupción transitoria y prolongada de la alimentación, ocasionando complicaciones como la desnutrición, el retraso del crecimiento, alteraciones electrolíticas, deshidratación, colestasis e infecciones.

ALIMENTACION TROFICA

En los recién nacidos pretérmino existe la preocupación legítima de que, debido a su sistema digestivo inmaduro, la alimentación enteral temprana no sea bien tolerada, en especial con los que cuentan con peso muy bajo al nacer. Sin embargo, estudios observacionales sugieren que retrasar la alimentación enteral se asocia con frecuencia a morbilidades metabólicas e infecciosas. Estudios sugieren que la alimentación trófica precoz no aumenta el riesgo de ECN y que retrasar el



inicio de la alimentación no disminuye su incidencia. “Pese a las fuertes preocupaciones tradicionales de los médicos, la alimentación temprana no parece aumentar la incidencia de enterocolitis y, cuando se utiliza leche materna, esta parece ser protectora” (10).

Evidencia sugiere que la alimentación con leche materna, incluso en pequeñas cantidades, puede tener un efecto protector contra infecciones. En un estudio, los lactantes en quienes se inició y se mantuvo alimentación de bajo volumen sin avance (es decir, alimentación trófica) tuvieron menor probabilidad de contraer sepsis bacteriana que los lactantes que ayunaron(10). Por lo que la evidencia actual y las guías de práctica clínica recomiendan iniciar la lactancia materna lo antes posible en prematuros, incluso en aquellos que requieren cuidados intensivos. Cuando la succión directa del pecho no es posible, se recomienda extraer y administrar la leche materna por sonda nasogástrica o cuchara hasta que el bebé pueda mamar directamente.

En cuanto a progresión de la vía oral en prematuros, esta suele implicar un avance gradual desde la alimentación enteral por sonda hasta la alimentación exclusiva por boca, siguiendo pautas de incremento conservadoras y monitoreando cuidadosamente la tolerancia individual del bebé. “Una revisión Cochrane halló cinco estudios que evaluaron avance lento o rápido (15-20 ml/kg/día o 30-35 ml/kg/día, respectivamente) en lactantes de MBPN, y la conclusión fue que no había ninguna diferencia significativa del riesgo de ECN o muerte” (10).

Considerando lo anterior importante tener en cuenta que el ritmo de progresión puede variar según las necesidades y tolerancia individuales de cada prematuro. Un monitoreo cuidadoso de signos como residuo gástrico, distensión abdominal y



reporte de evacuaciones sería una estrategia probablemente efectiva para ajustar el plan de alimentación neonatal de forma individualizada. “Un aumento más lento (15 a 24 ml/kg) de la alimentación en comparación con un aumento más rápido en el volumen de alimentación (30 a 40 ml/kg) no proporcionó ninguna protección adicional contra la enterocolitis. De hecho, un aumento más lento provocó un retraso en el logro de la alimentación completa entre 1 y 5 días y un aumento estadísticamente significativo de las infecciones en un 46 %” (7).

1.2 ANTECEDENTES

En un protocolo de estudio titulado “Inmunoterapia con calostro orofaríngeo en recién nacidos pretérmino con peso muy bajo al nacimiento” por el autor principal Camilla da Cruz Martins (15). Se investigaron los efectos de la inmunoterapia con calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros de muy bajo peso (VLBW-PTNB), específicamente aquellos con un peso al nacer inferior a 1500 gramos. La investigación incluyó a 60 recién nacidos prematuros, a quienes se les administraron 0.2 ml de calostro crudo en la mucosa orofaríngea derecha e izquierda, totalizando ocho administraciones cada 24 horas hasta el séptimo día de vida. Esta intervención se inició dentro de las primeras 72 horas de vida de los recién nacidos.

El grupo de tratamiento estuvo compuesto por recién nacidos prematuros de muy bajo peso que recibieron inmunoterapia con calostro orofaríngeo. Por otro lado, el grupo de control histórico incluyó a recién nacidos prematuros de muy bajo peso que nacieron en el mismo hospital entre agosto de 2015 y septiembre de 2018, antes de la implementación de la inmunoterapia con calostro.

La inmunoterapia con calostro orofaríngeo demostró una reducción significativa en el riesgo de mortalidad de los recién nacidos prematuros de muy



bajo peso. El riesgo relativo (RR) de muerte fue de 0.26 (IC 95% = 0.07-0.67; $p=0.00$), ajustado por factores como la edad materna, estado civil, hipertensión gestacional, tipo de parto, número de visitas prenatales y peso al nacer. La intervención con calostro redujo el tiempo necesario para que los recién nacidos alcanzaran la nutrición enteral completa, con una diferencia media de -4.26 días (IC 95% -7.44; -1.08 días), aunque se observó una alta heterogeneidad ($I^2 = 83.1\%$). Y se observó una reducción en la incidencia de sepsis y enterocolitis necrotizante en los recién nacidos que recibieron la inmunoterapia con calostro.

Sin embargo, el artículo no proporciona datos específicos sobre la reducción exacta de la incidencia de sepsis y enterocolitis necrotizante (ECN) entre los grupos control e intervención.

Los recién nacidos tratados con calostro orofaríngeo tuvieron una estancia más corta en la unidad neonatal, lo cual se asoció con una recuperación más rápida y menos complicaciones.

Mientras que en un estudio aleatorizado titulado “Rol de la administración orofaríngea de calostro en recién nacidos de muy bajo peso al nacer para reducir la enterocolitis necrotizante” por el autor principal Deepak Sarma (16). Se investigaron los efectos de la administración de calostro materno en bebés prematuros de muy bajo peso al nacer, con un peso $\leq 1,250$ gramos y/o una edad gestacional ≤ 30 semanas. La intervención consistió en administrar 0.2 ml de calostro materno, distribuidos como 0.1 ml en cada lado de la boca, cada 2 horas durante las primeras 72 horas, independientemente del estado de alimentación enteral del neonato. El grupo de administración orofaríngea de calostro (OAC) incluyó a 59 bebés que



recibieron tratamiento cada 2 horas durante las primeras 72 horas, y el grupo de cuidado rutinario incluyó a 58 bebés que recibieron el cuidado estándar sin calostro.

En los resultados obtenidos no se encontró una reducción significativa en la incidencia de NEC (0% en OAC vs. 7.1% en cuidado rutinario; $p = 0.11$). Si se observó una reducción significativa en la duración de la estancia hospitalaria (34.2 ± 5.7 días en OAC vs. 41.5 ± 6.7 días en cuidado rutinario; $p = 0.04$). En cuanto a la incidencia de sepsis de inicio temprano, la incidencia fue comparable (5.1% en OAC vs. 8.6% en cuidado rutinario; $p = 0.49$). En la incidencia de sepsis de inicio tardío la incidencia también fue comparable (13.5% en OAC vs. 17.2% en cuidado rutinario; $p = 0.61$). Y en cuanto a la sepsis con cultivo positivo, no se encontraron cifras (6.7% en OAC vs. 5.1% en cuidado rutinario; $p = 1.0$). En conclusión, la administración de calostro orofaríngeo mostró una reducción significativa en la duración de la estancia hospitalaria, aunque no afectó otras incidencias significativas.

A su vez en una revisión sistemática titulada “Calostro orofaríngeo para recién nacidos prematuros” por el autor principal Harshad Pachal (17). Se evaluó la administración de calostro en infantes prematuros a través de seis ensayos controlados aleatorios (RCTs) con un total de 269 infantes y cuatro estudios no aleatorios con 737 infantes. Donde Todos los sujetos del estudio eran prematuros, con una edad gestacional ≤ 32 semanas o un peso al nacer ≤ 1500 gramos. La dosis de calostro administrada fue de 0.2 ml por sesión, de entre cada 2 a 4 horas, dependiendo del estudio específico. La duración de la intervención varió entre 46 horas y 7 días. Donde se encontraron los siguientes resultados; la administración orofaríngea de calostro fue considerada una intervención segura y factible en



prematuros, sin reportarse efectos adversos significativos como, por ejemplo, neumonía por aspiración. La calostroterapia incrementó las concentraciones de inmunoglobulina A secretora (sIgA) y de lactoferrina en la saliva de los neonatos, sugiriendo un efecto inmunomodulador positivo. No obstante, no se observaron cambios sostenidos en la carga bacteriana oral.

Los meta-análisis de los ensayos controlados aleatorios y los estudios no aleatorios no mostraron cambios relevantes en la incidencia de enterocolitis necrotizante, sepsis de inicio tardío, mortalidad por todas las causas, duración de estancia hospitalaria o del tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa.

Concluyendo que la administración orofaríngea de calostro en infantes prematuros es una intervención segura y pero con una calidad de evidencia baja, lo que sugiere la necesidad de más estudios con mayor rigor metodológico.

En otro meta-análisis de ensayos controlados aleatorios titulado “Efectos de la administración orofaríngea de calostro sobre la incidencia de enterocolitis necrotizante, sepsis de aparición tardía y muerte en recién nacidos prematuros” por los autores Jiaxin Tao y Jing Mao (18). Se analizaron nueve ensayos controlados aleatorios que incluyeron a 689 neonatos prematuros con una edad gestacional menor a 34 semanas o con un peso inferior a 1500 gramos al nacimiento. En la mayoría de los estudios, el calostro se administró a una dosis de 0.2 ml y con una frecuencia de 2 a 4 horas durante los primeros 2 a 7 días de vida extrauterina. Donde el grupo de intervención recibió calostro y el grupo de control recibió un placebo (como solución salina estéril) o ninguna intervención. Los resultados no encontraron una reducción estadísticamente significativa en cuanto a la incidencia de enterocolitis necrotizante entre el grupo de intervención y el grupo de control (RR =



0.59, IC 95% = 0.33–1.06, $p = 0.08$). Sin embargo, hubo una tendencia de menor incidencia de enterocolitis en el grupo de intervención, y hubo una tendencia hacia una menor incidencia de sepsis en el grupo de intervención. La tasa de mortalidad no mostró una reducción estadísticamente significativa con la administración de OAC (RR = 0.63, IC 95% = 0.38–1.05, $p = 0.07$).

El tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa fue significativamente menor en el grupo de OAC (MD = -3.60 días, IC 95% = -6.55–0.64, $p = 0.02$). Y la duración de la estancia hospitalaria también fue significativamente menor en el grupo de OAC (MD = -10.38 días, IC 95% = -18.47–2.29, $p = 0.01$).

Por lo que, aunque no se encontraron reducciones estadísticamente significativas en la incidencia de enterocolitis necrotizante, sepsis de inicio tardío y mortalidad, la administración orofaríngea de calostro mostró tendencias hacia menores incidencias en estas áreas.

En el estudio titulado “Administración de calostro orofaríngeo en infantes extremadamente prematuros” por el autor principal Juyoung Lee” (19). Se investigaron los efectos de la administración orofaríngea de calostro materno en 48 infantes prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación. El grupo de intervención recibió 0.2 ml de calostro materno cada 3 horas durante 3 días, mientras que el grupo de control recibió la misma cantidad de agua estéril con la misma frecuencia y duración. En cuanto a los resultados sobre los niveles urinarios de sIgA fueron significativamente más altos en el grupo de calostro en comparación con el grupo placebo tanto a la semana (71.4 vs 26.5 ng/g creatinina, $p = .04$) como a las dos semanas (233.8 vs 48.3 ng/g creatinina, $p = .006$). Y los niveles urinarios



de lactoferrina también fueron significativamente más altos en el grupo de calostro a la semana (3.5 vs 0.9 mg/g creatinina, $p = .01$).

En cuanto a las citoquinas proinflamatorias, el nivel urinario de interleucina-1 β (IL-1 β) fue significativamente menor en el grupo de calostro a las dos semanas (55.3 vs 91.8 mg/g creatinina, $p = .01$). y los niveles salivales de factor de crecimiento transformante- β 1 (TGF- β 1) y de interleucina-8 (IL-8) fueron significativamente menores en el grupo de calostro a las dos semanas (39.2 vs 69.7 mg/mL, $p = .03$ y 1.2 vs 4.9 ng/mL, $p = .04$, respectivamente).

En cuanto a la incidencia de Sepsis Clínica hubo una reducción significativa en la incidencia de sepsis clínica en el grupo de calostro en comparación con el grupo placebo (50% vs 92%, $p = .003$). Y la duración total del tratamiento con antibióticos fue menor en el grupo de calostro (6 días [IQR: 3.8–8.5] vs 9.5 días [IQR: 7–19], $p = .014$).

Estos resultados sugieren que la administración orofaríngea de calostro puede disminuir la incidencia de sepsis clínica, inhibir la secreción de citoquinas proinflamatorias y aumentar los niveles de factores inmunoprotectores en infantes prematuros extremos.

En un protocolo controlado aleatorizado titulado “Administración orofaríngea de leche materna antes de la alimentación por sonda en recién nacidos prematuros” por el autor principal Mahmoud Abd-Elgawad (20). Se investigaron los efectos de la administración orofaríngea de calostro o leche materna en recién nacidos de 32 semanas de gestación y con un peso al nacer inferior a 1500 gramos. Los neonatos del grupo de intervención recibieron 0.2 ml de calostro o leche materna de su propia madre mediante un gotero, en la lengua y dentro de las mejillas cada 2-4 horas



durante el período de prealimentación. En contraste, el grupo de control recibió alimentación solo por sonda y posteriormente calostro o leche materna únicamente por sonda. Los resultados mostraron que la administración orofaríngea de calostro tiene un mejor rendimiento en comparación con la alimentación por sonda regular. Aunque la incidencia de sepsis nosocomial no mostró una reducción significativa (8% en el grupo OPAMM frente a 13% en el grupo de alimentación por sonda regular, $p = 0.35$), si se observó una disminución notable en la colonización bacteriana, específicamente en el crecimiento de *Klebsiella* (1% en el grupo OPAMM frente a 10% en el grupo de control, $p < 0.05$). Además, la incidencia de neumonía asociada al ventilador fue marginalmente menor en el grupo OPAMM (3% frente a 11%, $p = 0.049$). En cuanto a la oxigenoterapia, los infantes del grupo OPAMM requirieron menos días de tratamiento (mediana de 12 días frente a 19 días en el grupo de control, $p = 0.01$). También se observó un incremento en la capacidad de alimentación en el grupo OPAMM, presentado menos episodios de residuo gástrico mayores del 50% (15% frente a 29%, $p = 0.02$) y una menor necesidad de suspender la alimentación (3% frente a 26%, $p < 0.01$). El tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa fue significativamente más corto en el grupo OPAMM (11.10 ± 2.1 días frente a 15.57 ± 1.9 días en el grupo de control, $p < 0.01$). Además, la ganancia de peso diario fue mayor en el grupo OPAMM (18.02 ± 2.9 g/kg/día frente a 14.11 ± 1.7 g/kg/día, $p < 0.01$), así como el peso al alta (2103.1 ± 233 g frente a 2029.0 ± 224 g, $p = 0.02$). La duración de la estancia hospitalaria se redujo significativamente en el grupo OPAMM (46 ± 5 días frente a 61.6 ± 9 días, $p < 0.01$). Aunque la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) y la displasia broncopulmonar (BPD) no mostraron diferencia estadísticamente relevante entre



grupos, si hubo una tendencia hacia mejores resultados en el grupo OPAMM (NEC: 3% frente a 8%, $p = 0.12$; BPD: 9% frente a 18%, $p = 0.06$). Finalmente, la mortalidad neonatal no mostró una reducción significativa (11% en el grupo OPAMM frente a 16% en el grupo de control, $p = 0.31$). Siendo así que, la administración orofaríngea de calostro o leche materna en recién nacidos prematuros mostró mejores resultados en cuanto la reducción de infecciones, la mejora de la tolerancia a la alimentación, el aumento en la ganancia de peso y la reducción de la estancia hospitalaria.

En otro protocolo de estudio titulado “Administración orofaríngea de calostro materno, resultados en la salud de los recién nacidos prematuros” por la autora principal Nancy A. Rodríguez (21). Se investigó la efectividad de la administración orofaríngea de calostro materno en 622 neonatos extremadamente prematuros y con un peso al nacer menor de 1250 gramos. La intervención consistió en administrar 0.2 ml de calostro materno cada 2 horas durante las primeras 48 horas, y luego cada 3 horas hasta que los infantes alcanzaron 32 semanas de edad gestacional corregida. Los neonatos fueron divididos en grupos: El grupo de tratamiento (Grupo A), que recibió el calostro, y el grupo de control (Grupo B), que recibió un placebo (0.2 ml de agua estéril) siguiendo el mismo protocolo. Los resultados del estudio mostraron que no hubo cambios estadísticos en la incidencia de sepsis de inicio tardío, ni en la incidencia de enterocolitis necrotizante entre los grupos. Sin embargo, los neonatos en el grupo de calostro alcanzaron la alimentación enteral completa en un tiempo significativamente menor comparado el segundo grupo (13.9 ± 7 días vs. 17.4 ± 8.4 días; $p < 0.04$). Además, la necesidad de estancia hospitalaria fue más corta en el grupo de intervención en comparación



con el grupo control (60.2 ± 33.8 días vs. 77.2 ± 47.3 días; $p < 0.04$). También se observó un incremento importante de las concentraciones de IgA sérica en el día 28, sobre el grupo de calostro ($25 [12-35]$ vs. $11 [8-18]$; $p < 0.001$). No se encontraron cambios estadísticos significativos en la mortalidad neonatal entre grupos.

El estudio titulado “Impacto de la administración orofaríngea de calostro sobre el microbioma oral de recién nacidos prematuros” por Ramon V. Cortez (22). Se valoraron los efectos de la administración orofaríngea de calostro en neonatos prematuros. Participaron 20 neonatos, de los cuales 11 recibieron calostro (grupo OAC) y 9 recibieron el cuidado estándar (grupo SC). La intervención consistió en administrar 0.2ml de calostro en la cavidad oral de los neonatos cada 3 horas durante al menos 72 horas consecutivas. Además, se recolectaron muestras de saliva semanalmente desde el nacimiento hasta el día 21 de vida extrauterina para analizar la microbiota oral mediante secuenciación del gen 16S rRNA. Los resultados mostraron diferencias en la abundancia relativa de géneros bacterianos. En el séptimo día de vida, el grupo OAC presentó una mayor abundancia de *Staphylococcus*, así como mayor presencia de *Bifidobacterium* y *Bacteroides* durante la primera semana. En el día 14, se observó una mayor abundancia de *Haemophilus* en el grupo OAC, mientras que *Gemella* fue más abundante en el grupo SC en el día 21. En términos de diversidad alfa, se observó una disminución significativa en ambos grupos desde el inicio hasta el día 21, con una tendencia hacia una mayor riqueza en el grupo OAC (índice de Chao1, $p = 0.078$). El índice de Simpson disminuyó significativamente ($p < 0.001$), con incremento significativo en el grupo SC en el día 21 ($p < 0.001$). La diversidad filogenética de Faith disminuyó



significativamente en ambos grupos a lo largo del tiempo ($p < 0.001$). En cuanto a la diversidad beta, no se encontraron diferencias relevantes en la estructura filogenética entre los grupos a lo largo del tiempo, aunque se observó un efecto significativo del tiempo en la dinámica de la estructura de la comunidad ($p = 0.001$). Estadísticamente, el grupo OAC mostró mayores concentraciones de Bifidobacterium en comparación con el grupo SC en el séptimo día de vida ($p < 0.001$) y una mayor abundancia de Haemophilus en el día 14 ($p < 0.001$). Gemella fue más abundante en el grupo SC en el día 21 ($p = 0.001$). En conclusión, la administración orofaríngea de calostro en neonatos prematuros promueve una mayor abundancia de bacterias beneficiosas como Bifidobacterium y Bacteroides en las primeras semanas de vida. Por lo que el calostro podría proporcionar efectos positivos en el equilibrio microbiano intestinal en prematuros.

En el metaanálisis “El efecto de la administración orofaríngea de calostro en los resultados clínicos de los recién nacidos prematuros” por el autor principal Zhen Yan Fu (12). Se evaluaron los efectos de la administración orofaríngea de calostro en recién nacidos prematuros con menos de 32 semanas de gestación. Se incluyeron 89 participantes, divididos en 2 grupos: El de intervención que recibió calostro materno y otro de control que recibió un placebo (agua doblemente destilada). El grupo de intervención (grupo Calostro) incluyó a 46 recién nacidos que recibieron calostro en la mucosa orofaríngea cada 4 horas durante 4 días, comenzando en las primeras 24 horas después del nacimiento. El grupo de control (grupo Placebo) incluyó a 50 recién nacidos prematuros que recibieron agua bidestilada en lugar de calostro, siguiendo el mismo protocolo de administración. Los resultados principales mostraron que el aumento significativo en la



concentración de IgA en suero en el grupo de calostro a los 28 días en comparación con el grupo placebo (C: 25 [12–35] vs. P: 11 [8–18], $p < 0.001$). No hubo cambios relevantes entre los grupos en las concentraciones de IgG e IgM en los días 7 y 28, aunque se observó una disminución significativa de IgG y una elevación de IgM en cada grupo desde el inicio hasta el día 28. En términos de morbilidad y mortalidad neonatal, no hubo relevancia estadística entre los grupos en la incidencia de sepsis neonatal tardía, enterocolitis necrotizante (NEC), displasia broncopulmonar (BPD), hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro. Sin embargo, la mortalidad neonatal a los 28 días fue menor en el grupo de calostro (0%) en comparación con el grupo placebo (12%), aunque esta diferencia no alcanzó significancia estadística ($p = 0.06$). Los parámetros clínicos mostraron que los recién nacidos en el grupo de calostro alcanzaron la alimentación enteral completa más rápidamente que los del grupo placebo (C: 13.9 ± 7 días vs. P: 17.4 ± 8.4 días, $p < 0.04$). Además, los recién nacidos en el grupo de calostro recuperaron su peso al nacer más rápidamente (C: 10.9 ± 2.8 días vs. P: 12.9 ± 4 días, $p < 0.01$) y tuvieron una menor duración de la hospitalización (C: 60.2 ± 33.8 días vs. P: 77.2 ± 47.3 días, $p < 0.04$). En conclusión, la administración orofaríngea de calostro en recién nacidos prematuros de ≤ 32 semanas de gestación se asoció con mayores concentraciones de IgA en suero a los 28 días, una reducción en el tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa, una recuperación más rápida del peso al nacer y una disminución en la duración de la hospitalización.

En otro estudio aleatorizado titulado “Administración orofaríngea de calostro para prevenir la enterocolitis necrotizante y la sepsis de inicio tardío en recién nacidos prematuros con edad gestacional ≤ 32 semanas” por el autor principal Xia



OuYang (23). Se evaluaron los efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros con una edad gestacional de ≤ 32 semanas. Se incluyeron 252 participantes, divididos en 2 grupos: 1 grupo de intervención, de 127 recién nacidos, que recibió 0.4 ml de calostro materno por vía orofaríngea cada 3 horas durante 10 días, y otro grupo de control, de 125 recién nacidos, que recibió solución salina siguiendo el mismo protocolo. Los resultados principales del estudio mostraron resultados importantes entre los 2 grupos. La incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) fue del 2.36% en el grupo OAC comparado con el 10.40% en el grupo de control, con un riesgo relativo (RR) de 0.23 (IC 95%: 0.07, 0.78). En cuanto a la sepsis tardía, la incidencia fue del 4.72% en el grupo OAC frente al 13.60% en el grupo de control, con un RR de 0.35 (IC 95%: 0.14, 0.85). La sepsis tuvo una incidencia del 2.36% en el grupo OAC y del 8.80% en el grupo de control, con un RR de 0.27 (IC 95%: 0.08, 0.94). La hemorragia intraventricular de grado 3 o 4 fue del 1.57% en el grupo OAC y del 7.20% en el grupo de control, con un RR de 0.22 (IC 95%: 0.05, 0.99). Además, el tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa fue significativamente menor en el grupo OAC (23.13 ± 9.45 días vs 28.50 ± 14.80 días), con una diferencia media de -5.38 días (IC 95%: -8.45, -2.30).

En el meta-análisis titulado “Calostro orofaríngeo en la prevención de la mortalidad y morbilidad en recién nacidos prematuros” por el autor principal Amna Widad a Nasuf (4). se presenta un análisis de seis estudios que evaluaron los efectos de la administración temprana de calostro orofaríngeo. Los sujetos de estudio incluyeron un total de 335 recién nacidos prematuros, con edades gestacionales que oscilaban entre 25 y 32 semanas y pesos al nacer entre 410 y 2500 gramos. Los criterios de inclusión fueron infantes prematuros que recibían



cuidados en unidades neonatales, mientras que los criterios de exclusión incluían infantes con anomalías congénitas mayores, síndromes cromosómicos incompatibles con la vida y aquellos cuya madre no estaba dispuesta a proporcionar calostro. Las intervenciones se centraron en la administración de pequeñas cantidades de calostro materno directamente en la mucosa bucal dentro de las primeras 48 horas de vida. Las cantidades administradas variaron entre 0.1 y 0.5 ml, y el método de administración incluía el uso de jeringas o aplicadores de algodón. Los estudios específicos y sus intervenciones fueron: Glass 2017 (0.2 ml de calostro cada 3 horas durante 5 días), McFadden 2012 (0.2ml con calostro via oral cada 3 a 6 horas), NCT02912585 (0.2ml de calostro cada 2 horas durante 48 horas), Rodriguez 2011 (0.2 ml de calostro cada 2 horas durante 48 horas), Romano-Keeler 2016 (0.1 ml de calostro en cada mejilla cada 6 horas durante 5 días) y Sohn 2015 (0.2 ml de calostro cada 2 horas durante 46 horas). Los grupos de control recibieron agua estéril, solución salina, placebo o ninguna intervención. Los hallazgos más relevantes de los estudios revisados fueron los siguientes: en la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC), no se encontraron resultados significativos entre los grupos de OPC y control (RR 1.42, IC 95% 0.50 a 4.02). En la incidencia de infección de inicio tardío, se encontraron similitudes estadísticas (RR 0.86, IC 95% 0.56 a 1.33). En cuanto a la mortalidad antes del alta hospitalaria, hubo similitud de resultados (RR 0.76, IC 95% 0.34 a 1.71). Sin embargo, los infantes que recibieron OPC alcanzaron la alimentación enteral completa más rápidamente que los del grupo de control (MD -2.58 días, IC 95% -4.01 a -1.14). Se encontraron resultados semejantes en la duración de la estancia hospitalaria (MD 0.81 días, IC 95% -5.87 a 7.50) ni en la incidencia de neumonía (RR 2.08, IC 95%



0.54 a 8.06). Además, no se reportaron efectos adversos asociados con a la administración oro faríngea de calostro que cuenten con significancia clínica. Esto determina que la administración temprana de calostro orofaríngeo encontró resultados semejantes, excepto en el tiempo hasta la alimentación enteral completa, que fue más rápido en los infantes que recibieron calostro.

Un estudio titulado “Ingredientes del calostro, beneficios nutricionales y beneficios a la salud” por el autor Mohamed Mansour El-Loly (24). Se determinaron las concentraciones de IgA, IgM e IgG en muestras de calostro de seis madres lactantes durante la primera semana tras el parto, específicamente los días 0-0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7, almacenándose a -20°C hasta su análisis. Se utilizó la técnica de inmunodifusión radial simple (SRID) para cuantificar las inmunoglobulinas y se analizaron los aminoácidos esenciales y no esenciales. Los resultados mostraron cambios relevantes dentro de las concentraciones de inmunoglobulinas; las concentraciones de IgA, IgG e IgM fueron significativamente más altas durante las primeras horas para luego disminuir gradualmente mientras el calostro se convierte en leche madura. Los niveles totales de inmunoglobulinas fueron significativamente más altos durante las primeras 12 horas posparto (0-0.5 día), con una concentración media de 51.47 ± 6.64 g/L. Por ejemplo, los niveles de IgM fueron significativamente más altos durante las primeras 12 horas posparto (36.53 ± 6.72 g/L) en comparación con el séptimo día (4.23 ± 0.61 g/L).

Considerando que la IgA es la inmunoglobulina más importante en cuanto a la protección de la mucosa intestinal, es de importancia mencionar que, en dicho estudio, aunque las concentraciones de IgA fueron más altas en el calostro, disminuyeron significativamente descendiendo su concentración a menos de la



mitad para el tercer día. La concentración media de IgA durante las primeras 12 horas fue de 51.47 ± 6.64 g/L. Al tercer día posparto, la concentración de IgA había disminuido en un 72.70%, llegando a concentraciones de 14.05 ± 3.47 g/l. En los días posteriores, las concentraciones de IgA continuaron disminuyendo, alcanzando concentraciones de hasta 4.73 ± 0.57 g/l al séptimo día, lo que representa una disminución del 90.82% en comparación con el día 0-0.5.

Un artículo publicado en el año 2022, titulado “Efectos de la tasa de descongelación y la temperatura de calentamiento sobre la inmunoglobulina A y la actividad de lisozima en la leche humana” por los autores principales Xuejing Li y Penprapa Sivoj (25). Sugiere que descongelar lentamente la leche materna en el refrigerador antes de calentar preserva mejor algunos de sus componentes bioactivos como la SIgA y la lisozima, en comparación con la descongelación rápida.

En este estudio la concentración de SIgA se mantuvo estable durante la descongelación lenta en refrigerador (4°C por 12 horas) antes de calentar a 37°C , con resultados similares con la leche fresca ($p=0.072$); En comparación con la descongelación rápida, la cual puede resultar en disminuciones de hasta el 52% en el contenido de este importante anticuerpo en la leche materna. La concentración de SIgA disminuyó significativamente después de la descongelación rápida en agua tibia seguida de calentamiento a 25°C (16.5% menor que leche fresca, $p<0.001$) o 37°C (52.1% menor, $p<0.001$).

Por lo que una conducta adecuada para preservar mejor las concentraciones de SIgA, requeriría descongelar lentamente el calostro y luego calentar a 25°C o 37°C por 30 minutos como se sugiere por los resultados de este estudio.



Además de las inmunoglobulinas existen elementos nutrimentales involucrados en la maduración intestinal y en el inmunodesarrollo, los cuales también puede verse deteriorados por el tipo de conservación que se emplee. Una revisión sistemática publicada en el 2022 y titulada “Los efectos de la congelación y descongelación sobre los componentes de la leche humana madura” por el autor principal Ozge Kaya (26). Estudio cómo la congelación y descongelación de la leche materna madura a temperaturas de -18 a -20 °C afecta el contenido de nutrientes y componentes bioactivos. Y determino que el contenido total de proteínas disminuye significativamente después de más de una semana de congelación. Por ejemplo, el contenido de proteínas puede reducirse de 2.03 g/dl a 1.84 g/dl, lo que representa una disminución aproximada del 9.4%. Y también el contenido de grasa puede reducirse de 3.20 g/dl a 2.96 g/dl tras una semana de congelación, lo que representa una disminución del 7.5%. La energía contenida en la leche materna también disminuye cuando se congela por más de 8 semanas. Por ejemplo, esta puede reducirse de 62 Kcal/dl a 58 Kcal/dl, lo que representa una disminución del 6.5%”. Mientras que los elementos bioactivos como glutatión peroxidasa, la capacidad antioxidante y la lactoferrina también presentan una reducción importante tras 2 semanas de congelación. La capacidad antioxidante puede reducirse en más del 50% después de 14 días de congelación, y la lactoferrina puede disminuir sus concentraciones hasta en un 39.2%.

Es importante considerar a futuro la necesidad de emplear leche donada en el caso de madres con contraindicaciones para iniciar lactancia materna, por lo que existe la preocupación de la viabilidad del calostro tras las medidas de bioseguridad que se le aplican. Un artículo publicado el 15 de septiembre del 2022 titulado



“Cambios estructurales y funcionales de las proteínas bioactivas en la leche humana de donante tratada por pasteurización en baño María, esterilización en autoclave, esterilización a ultra alta temperatura, congelación-descongelación y homogeneización” por Ningjian Liang (27). Tuvo como objetivo determinar el efecto de la descongelación por medio de la homogeneización, la pasteurización en cuba (Vat-PT) (temperatura a 62.5°C durante 30min), la esterilización en autoclave (RTR) (temperatura a 121°C durante 5min) y la esterilización a ultra alta temperatura (UHT) (temperatura a 140°C durante 2-10seg), en las proteínas bioactivas de la leche humana donada. Y se evaluó la concentración de las proteínas mediante electroforesis en gel de poli-acrilamida y ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) para medir la inmunorreactividad de 13 proteínas bioactivas.

Se observó que La descongelación y descongelación con homogeneización no presento una degradación significativa de las inmunoglobulinas. Con la pasteurización en Cuba (Vat-PT) se observó una disminución del 10% en la concentración de IgA, mientras que las concentraciones de IgG e IgM no se vieron significativamente afectadas. Y con la esterilización en Autoclave (RTR) y Esterilización a Ultra Alta Temperatura (UHT) resultaron en la degradación casi completa de todas las inmunoglobulinas (IgA, IgG, IgM).

En cuanto a la osteopontina, la esterilización a ultra alta temperatura no alteró su inmunorreactividad, pero la pasteurización en cuba y la esterilización en autoclave la redujeron en aproximadamente un 50% y 70%, respectivamente.

La pasteurización en cuba y la esterilización a ultra alta temperatura redujeron la inmunorreactividad de la lactoferrina en un 35%, 65% y 84%, respectivamente.



En cuanto a otras proteínas, la lisozima sobrevivió sin alteraciones en cada una de las pruebas de procesamiento, en cuanto a la elastasa su inmunorreactividad disminuyó con todos los métodos excepto la descongelación.

La pasteurización en cuba preservó todos los factores de crecimiento (VEGF, TGF- β 1 y TGF- β 2), mientras que los tratamientos de esterilización a ultra alta temperatura preservaron la mayoría de ellos.

En general, la pasteurización en cuba preserva más proteínas bioactivas en comparación con la esterilización a ultra alta temperatura o la esterilización en autoclave. Estos hallazgos son cruciales para que los procesadores de leche humana seleccionen técnicas de procesamiento que mejor retengan las proteínas bioactivas clave, o que suplementen proteínas bioactivas que se reduzcan por un tratamiento específico, para proporcionar leche donada que apoye mejor el crecimiento y desarrollo de los infantes.

1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los recién nacidos prematuros enfrentan numerosos desafíos en su alimentación debido a su inmadurez fisiológica. A menudo presentan dificultades para coordinar la succión, la respiración y la deglución, lo que puede llevar a una alimentación oral ineficaz. Además, pueden presentar problemas respiratorios, niveles bajos de oxígeno y problemas circulatorios que interfieren con su capacidad para alimentarse adecuadamente. La falta de una adecuada alimentación puede resultar en una serie de complicaciones, incluyendo desnutrición, un mayor riesgo de infecciones nosocomiales y especialmente de enterocolitis necrosante. Es por ello por lo que en la actualidad se han llevado diversos modelos para la implementación de un protocolo de calostroterapia.



Dentro de los estudios revisados sobre la administración orofaríngea de calostro, en general, se incluían neonatos prematuros con edades gestacionales que oscilaban entre 25 y 32 semanas y pesos al nacer entre 410 y 2500 gramos.

Las intervenciones variaron en términos de dosis y frecuencia de administración, pero generalmente consistieron en administrar pequeñas cantidades de calostro (0.1 a 0.4ml) en la mucosa bucal de los neonatos varias veces al día durante los primeros días de vida. Y en cuanto a los resultados más consistentes fue la reducción en el tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa. Por ejemplo, un estudio encontró que los neonatos que recibieron calostro orofaríngeo alcanzaron la alimentación enteral completa en un promedio de 13.9 ± 7 días en comparación con 17.4 ± 8.4 días en el grupo de control (15). Otro estudio reportó una diferencia media de -5.38 días (IC 95%: $-8.45, -2.30$) a favor del grupo de calostro (18). Además, varios estudios mostraron una reducción significativa en la duración de la estancia hospitalaria, con uno reportando una estadía de 60.2 ± 33.8 días en el grupo de calostro frente a 77.2 ± 47.3 días en el grupo de control (15). En términos de beneficios inmunológicos, la administración de calostro orofaríngeo resultó en un aumento considerable de las concentraciones de inmunoglobulina A (IgA) en suero. Algunos estudios también reportaron aumentos en los niveles de SIgA y lactoferrina en saliva y orina, sugiriendo un efecto inmunomodulador positivo (11,13). En cuanto a la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) y sepsis tardía, los resultados fueron más variados. Algunos estudios encontraron una reducción significativa en la incidencia de NEC y sepsis tardía en los grupos que recibieron calostro orofaríngeo. Por ejemplo, un estudio reportó una incidencia de NEC del 36% en el grupo de calostro frente al 10.40% en



el grupo de control, con un riesgo relativo (RR) de 0.23 (IC 95%: 0.07, 0.78) (18). Sin embargo, otros estudios encontraron semejanza en estas incidencias. En términos de efectos adversos, la administración de calostro orofaríngeo fue generalmente bien tolerada y no se reportaron efectos adversos.

Considerando que la ECN es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros, cualquier intervención que pueda reducir su incidencia es de gran importancia y se requiere de continuar realizando protocolos con metodologías distintas que permitan continuar valorando los beneficios inmunológicos y nutricionales que la calostroterapia podría otorgar. Por lo anterior se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el beneficio de la administración de calostro, extraído y conservado durante los primeros tres días postnatales, administrado por lo menos durante 10 días o hasta alcanzar la vía enteral completa y el peso al nacimiento, en los recién nacidos prematuros, atendidos en le UCIN del Hospital General de Chihuahua “Dr. Salvador Zubirán Anchondo”?

1.4 JUSTIFICACION

A pesar de los beneficios teóricos del calostro, la evidencia empírica sobre su impacto específico en la prevención de ECN y en la mejora de la tolerancia oral y la ganancia ponderal en los primeros días de vida es limitada. La administración de calostro extraído y conservado durante los primeros tres días postnatales podría ofrecer una protección inmunológica crucial y promover un desarrollo intestinal saludable considerando su alta concentración de inmunoglobulinas presentes, en comparación con el resto de los días mientras transición a leche madura, pero se



necesita más investigación para confirmar estos efectos y establecer protocolos clínicos efectivos.

La calostroterapia podría representar una intervención sencilla y de bajo costo con el potencial de impulsar resultados más favorables en el pronóstico de los neonatos, especialmente en aquellos prematuros de bajo peso al nacer. Si se demuestra que la administración temprana de calostro reduce la incidencia de ECN y mejora la tolerancia oral y la ganancia ponderal, esta práctica podría ser implementada ampliamente en unidades de cuidados intensivos neonatales, mejorando así la calidad de vida y las perspectivas de salud a largo plazo para estos pacientes vulnerables.

El planteamiento de este problema de investigación contribuir en la búsqueda de establecer un protocolo que emplee la cantidad ideal, la conservación ideal y el método de administración ideal de calostro para obtener los máximos beneficios posibles que podría otorgar para la prevención de complicaciones neonatales. Los resultados de este estudio podrían tener implicaciones significativas para la práctica clínica y la salud neonatal, proporcionando una base sólida para la implementación de la calostroterapia como una estrategia estándar en el cuidado de neonatos de alto riesgo.

1.5 HIPOTESIS

La administración de calostro extraído y conservado durante los primeros tres días postnatales y administrados los primeros diez días de vida disminuye la incidencia de enterocolitis necrotizante, ayuda a incrementar la tolerancia a la vía oral e incrementa la ganancia ponderal en neonatos en los recién nacidos



prematuros, atendidos en le UCIN del Hospital General de Chihuahua “Dr. Salvador Zubirán Anchondo”.

1.6 OBJETIVO GENERAL

Demostrar el beneficio de la administración de calostro, extraído y conservado durante los primeros tres días postnatales, administrado durante los primeros 10 días, en los recién nacidos prematuros, atendidos en le UCIN del Hospital General de Chihuahua “Dr. Salvador Zubirán Anchondo”

1.6.1 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Determinar la incidencia de enterocolitis necrotizante en neonatos que reciben calostro, extraído y conservado durante los tres primeros días de producción materna, administrado durante los primeros 10 días, en los recién nacidos prematuros, atendidos en le UCIN del Hospital General de Chihuahua “Dr. Salvador Zubirán Anchondo”

Comparar el promedio de días para alcanzar los 160ml/kilo/día, en neonatos que reciben calostro, extraído y conservado durante los primeros tres días postnatales, administrado durante los primeros 10 días y los recién nacidos prematuros sin administración de calostro, atendidos en le UCIN del Hospital General de Chihuahua “Dr. Salvador Zubirán Anchondo”.

Medir la ganancia ponderal hasta alcanzar el peso del nacimiento, de los neonatos que reciben calostro, y de los recién nacidos prematuros sin administración de calostro, atendidos en le UCIN del Hospital General de Chihuahua “Dr. Salvador Zubirán Anchondo”.



2. MATERIALES Y MÉTODOS

2.1 DISEÑO DE ESTUDIO

Ensayo clínico controlado y aleatorizado

2.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Neonatos prematuros de bajo peso al nacimiento ingresados en la unidad de UCIN del Hospital General de Chihuahua.

2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA Y TÉCNICA DE MUESTREO

Utilizando el software estadístico EPIDAT ver 3.5, calculando un tamaño de muestra para proporción poblacional, con población infinita, con una proporción esperada de 10% de casos de enterocolitis necrotizante, con un nivel de confianza del 95%, una precisión del 7%, se obtiene un tamaño de muestra de 50 el cual será dividido en 2 grupos de estudio.

Tratamiento: 1

Número de los sujetos seleccionados: 25

1 5 7 8 10 12 13 15 16 17 20 23 24 27
28 31 33 35 37 41 42 43 45 47 50

Tratamiento: 2

Número de los sujetos seleccionados: 25

2 3 4 9 11 14 15 18 19 21 22 25 26 29
30 32 34 36 38 39 40 44 46 48 49

2.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN

2.4.1 CRITERIOS DE INCLUSION

Neonatos prematuros nacidos de 34 semanas de gestación o menos.



Neonatos con un peso al nacer de menos de 2500 gramos.

Neonatos que no presenten malformaciones congénitas mayores o condiciones médicas graves que puedan interferir con la alimentación o el crecimiento, como enfermedades metabólicas, anomalías gastrointestinales, o infecciones severas

Neonatos que, según la evaluación médica, están en condiciones de recibir alimentación enteral (por sonda o por boca).

Madre en condiciones de extracción de al menos 24 ml de calostro los primeros tres días.

2.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSION

Neonatos diagnosticados con errores innatos del metabolismo que puedan afectar la digestión y absorción de nutrientes.

Neonatos con inmunodeficiencias conocidas que puedan aumentar el riesgo de infecciones graves o complicaciones al recibir calostro.

Neonatos con condiciones médicas graves que requieran intervenciones intensivas y que puedan interferir con la administración y evaluación del calostro, como hemorragias severas, estado de shock, o insuficiencia orgánica múltiple.

Hijos de madres con diagnóstico de VIH, Hepatitis B o C, o consumo de drogas o alcohol.

Que los padres o tutores acepten que hijo participe en el estudio.

2.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

Neonatos que desarrollen condiciones médicas graves durante el estudio, como shock, insuficiencia orgánica múltiple, o complicaciones quirúrgicas, que puedan interferir con la administración del calostro o la evaluación de los resultados.



Neonatos que presenten reacciones adversas graves al calostro, como alergias severas, intolerancias alimentarias, o cualquier otra reacción que ponga en riesgo su salud.

Neonatos que contraigan infecciones nosocomiales graves durante el estudio, como infecciones bacterianas resistentes a múltiples fármacos, que puedan afectar su capacidad para participar de manera segura en el estudio.

Neonatos cuyos padres o tutores legales decidan retirar el consentimiento informado en cualquier momento durante el estudio, lo que requiere la eliminación del participante del ensayo clínico.

Neonatos que no puedan seguir el protocolo del estudio debido a razones logísticas, como transferencias a otras unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) o cambios en la disponibilidad de la madre para proporcionar calostro.

2.5 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

2.5.1 VARIABLES INDEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN
Administración de Calostro	indica si el neonato recibió o no el calostro.	1. Grupo 1. Administración de calostro 2. Grupo 2. Cuidados ordinarios.	Cualitativa nominal

2.5.2 VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN
Enterocolitis Necrotizante confirmada	Estadio IIB de acuerdo con la escala de Bell modificada para el diagnóstico de	1. Si 2. No	Cualitativa nominal

	enterocolitis necrotizante.		
Tolerancia Oral	Capacidad del recién nacido para tolerar la alimentación enteral sin presentar síntomas adversos como vómitos, distensión abdominal o la incapacidad para mantener la vía oral.	Días	Cuantitativa discontinua
Ganancia ponderal	En términos de peso (gramos) ganado por el neonato hasta recuperar el peso al nacimiento.	Días	Cuantitativa discontinua

2.5.3 VARIABLES DE CONTROL

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO Y ESCALA DE MEDICIÓN
Edad Gestacional	Tiempo transcurrido desde el primer día del último período menstrual normal de la madre hasta la fecha del parto, con el método de Capurro o Ballart que se basan en una evaluación clínica que estima la madurez de un recién nacido a través de parámetros físicos y neurológicos.	Semanas de gestación	Cuantitativa continua



Peso al Nacer	Medida de la masa corporal de un recién nacido en el momento del nacimiento.	Gramos	Cuantitativa discontinua
Sexo del Neonato	Clasificación del recién nacido en función de sus características biológicas y anatómicas observadas en el momento del parto.	1. Masculino 2. Femenino	Cualitativa nominal

2.6 TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS

Previa la autorización del comité de ética para la realización del estudio se procedió a la selección de los pacientes.

En la unidad de cuidados intensivos se identificaron a los niños que al momento del ingreso cumplían con los criterios de inclusión y exclusión declarados en el estudio.

Se contactaron a las madres de los niños seleccionados para para verificar que esta también cumplía con los criterios de inclusión y posteriormente se le explico detalladamente en qué consistía el estudio y la probabilidad de que pudiera pertenecer al grupo de administración de calostro, así como de los procedimientos y capacitaciones para la extracción de calostro que pudiera requerir. Y una vez que decidiera aceptar se solicitó constatarlo por medio a través de su firma a en la carta de consentimiento informado. Para posteriormente realizar la asignación de grupo, mediante la asignación aleatoria previamente diseñada.

Grupo 1: Administración de calostro.



Las madres hospitalizadas en condiciones adecuadas de movilización fueron conducidas a área de lactario, localizado en el sótano del hospital, para realizar la extracción de leche materna; y en los casos de no ser posible su movilización, la extracción de leche se realizó en su habitación, buscando crear las mejores condiciones higiénico-sanitarias, esto fue, cerrando cortinas y utilizando campos estériles en las superficies a utilizar.

Durante la extracción de la leche humana la paciente no porto accesorios personales, como relojes, pulseras o anillos, ni tampoco productos que pudieran emanar olores como perfumes o cremas; estándar cumplido, tanto por donantes como personal de salud.

La donadora se aseó las mamas con agua y jabón, previo lavado de las manos. Se secaron las mamas de forma adecuada, para evitar la contaminación bacteriana, con toallitas desechables y después se le colocó ropa estéril como gorro y mascarilla.

La extracción de leche humana se pudo realizar en forma manual por la madre tras explicarle la siguiente técnica; realizando un masajes circulares, desde la base de las mamas hacia el pezón, con las yemas de los dedos colocados pulgar e índice, en forma de letra "C" y apretando suavemente un dedo contra el otro y repitiendo el movimiento varias veces hasta que la leche comenzó a salir, exprimiendo todos los depósitos de leche que se encontraban bajo la areola en ambos lados y se alternó la extracción de cada mama cada 5 min o cuando el flujo de leche disminuía. Repitiendo el masaje y el ciclo tantas veces como fuera necesario. Teniendo consideración de las dificultades en la extracción en madres primerizas o durante las primeras horas tras el nacimiento del recién nacido, este procedimiento se



realizó en intervalos cómodos para la madre asegurando su bienestar psicológico y mientras se alentaba a ser paciente con el proceso y comprender la normalidad de la poca producción esperada durante las primeras horas tras el nacimiento.

En caso de que alguna de las pacientes no lograra producir o sostener la cantidad de leche materna requerida para el estudio, se consideraría criterio de eliminación del protocolo.

Todas las extracciones se recolectaron en un frasco de vidrio con tapa de plástico previamente esterilizado e identificado con los datos de la donadora y la fecha de inicio del almacenamiento, para poder identificar la leche recolectada.

Una vez finalizada la extracción, de forma estéril, se recolectaron muestras de 0.3ml en jeringas con capacidad máxima de 1ml, para posteriormente rotularse con los datos de la madre, fecha, hora y día en el cual se administraría.

Posteriormente se conservaron en un congelador ubicado en el laboratorio clínico de planta baja, con capacidad de refrigeración a -20°C , para mantener la concentración de SIgA estable, manteniéndolas un período máximo de 10 días tras su almacenaje.

Posteriormente se determinaron las muestras a emplearse durante las siguientes 24hrs y estas se movilizaron al congelador para leche materna ubicado en el área de cuidados intensivos neonatales en el tercer piso. Donde se mantuvieron conservadas a -5°C .

12horas antes de su empleo se colocaron en el refrigerador para una descongelación lenta hasta los 4°C , y posteriormente se calentaron en un recipiente de cristal a baño María durante 15 a 30 minutos hasta alcanzar los 37°C , para ser administrada una cantidad total de 0.3ml en cada carrillo oral. Administrando una



muestra cada 4hrs hasta completar 10 días de tratamiento o hasta alcanzar el peso al nacimiento y una capacidad de tolerancia a la vía oral de 160ml/kg día.

Durante este proceso se llevó a cabo un seguimiento y monitoreo regular de los neonatos durante su estancia hospitalaria sobre su estado de salud, la adherencia al protocolo y evolución clínica, mientras registramos los resultados primarios (incidencia de enterocolitis necrotizante) y secundarios (tolerancia oral y ganancia ponderal) de manera diaria.

Grupo 2: Control

Los recién nacidos de este grupo, tuvieron la atención médica y cuidados que se realizan por protocolo en la UCIN. Se llevó a cabo un seguimiento y monitoreo regular de los neonatos durante su estancia para monitorear su estado de salud y evolución clínica, mientras se registran los resultados primarios (incidencia de enterocolitis necrotizante) y secundarios (tolerancia oral y ganancia ponderal) de manera sistemática.

El seguimiento del recién nacido concluyó en el momento en que alcanzó el peso al nacimiento y alcanzó el aporte enteral de 160ml/kg día en al menos 3 tomas consecutivas.

2.7 CAPTURA DE DATOS Y PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron capturados en formato de Excel, y el análisis se realizó con el software estadístico EPIINFO 7.3.5. y MINITAB ver 21. Se realizó un análisis descriptivo bivariado utilizando medidas de frecuencia absoluta y relativa para las variables cualitativas, y se utilizaron medias de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas. Como pruebas de hipótesis para la comparación de grupos, se utilizó la Chi Cuadrada para las variables cualitativas y t de Student para



cuantitativas, con valor de $p < 0.05$, para establecer significancia estadística. Los cuales se presentan en tablas y graficas en la sección de resultados.

2.8 CONSIDERACIONES ÉTICAS

La investigación se apega a las recomendaciones de la declaración de Helsinki para la investigación en humanos y carta de Belmont.

En la investigación médica, es deber del médico protegerla vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación.

La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Éste debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los



arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.



En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador, beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente, debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestado formalmente.

Los autores, directores y editores tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos, como los positivos, o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.



3. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	JULIO 2024	AGOSTO 2024	SEPTIEMBRE 2024	OCTUBRE 2024	NOVIEMBRE 2024	DICIEMBRE 2024	ENERO 2025	FEBRERO 2025
INICIO DE ANTEPROYECTO	■							
1ª REVISION	■							
CORRECCION FINAL		■						
ENTREGA AL COMITÉ EN INVESTIGACION LOCAL		■						
INICIO REAL DEL ESTUDIO			■	■	■	■		
RECOLECCION DE DATOS			■	■	■	■		
CAPTURA DE DATOS			■	■	■	■		
ANALISIS DE DATOS							■	
RESULTADOS PREELIMINARES							■	
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES							■	
INFORME FINAL								■
PRESENTACION EN EVENTOS ACADEMICOS								■

4. RECURSOS

4.1 HUMANOS:

Médicos adscritos del departamento de neonatología y pediatría:

- Dr. Julio Cesar Lazcano Loya
- Dr. Lorenzo Morgan Avendaño
- Dra. María Teresa Medina Mendieta
- Dr. Néstor González
- Dr. Julio César González Herrerías
- Dr. Erik Manuel López Acero
- Dr. Rey de Jesús Hernández Zúñiga
- Médicos residentes del departamento de Pediatría

4.2 MATERIALES

- 1328 Jeringas de 1ml
- Equipo de extracción de leche (extractor eléctrico o manual)
- Juegos de equipo de protección (Gorro, mascarilla y guantes)
- Unidad refrigerante con temperaturas de hasta -5°C, refrigerador de UCIN.



- Unidad refrigerante con temperaturas de hasta -20°C , refrigerador de Laboratorio.
- 25 Recipientes de vidrio estériles.
- Calentador eléctrico a baño maría, se cuenta uno en UCIN.

4.3 FINANCIEROS

Jeringas de 1ml y recipientes de vidrio estériles:

El recurso económico necesario para el protocolo será cubierto por el investigador principal.

5. RESULTADOS

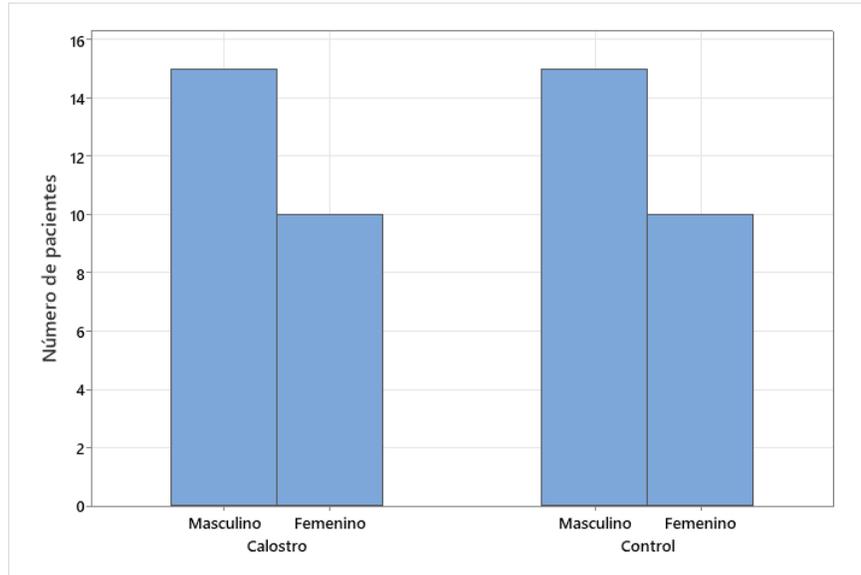
Durante el periódico se incluyeron un total de 50 recién nacidos, 25 en cada grupo de estudio distribuidos de manera aleatoria.

La distribución por sexo fue equitativa en ambos grupos, con un 60% de participantes masculinos y un 40% femeninos, tanto en el grupo Calostro como en el grupo Control. El análisis estadístico mediante la prueba de Chi-cuadrado mostró un valor de 0.0000 y una $p = 1.000$, lo que indica que existe similitud entre los grupos en cuanto a la distribución por sexo. Esto sugiere que ambos grupos son comparables en esta variable. Tabla 1 y Gráfica 1.

Tabla 1. Distribución de los participantes por sexo en los grupos Calostro y Control

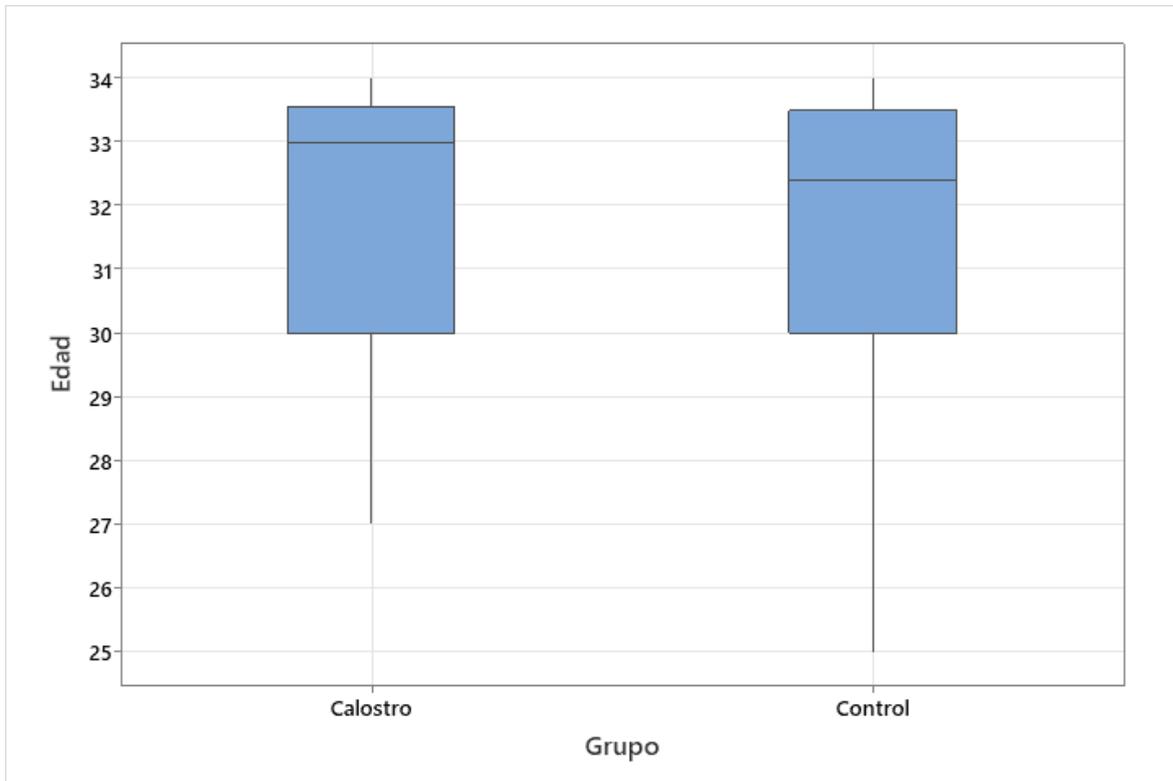
Sexo	Calostro		Control	
	n	%	n	%
Masculino	15	60%	15	60%
Femenino	10	40%	10	40%
Total	25	100%	25	100%

Gráfica 1. Distribución de los participantes por sexo en los grupos Calostro y Control



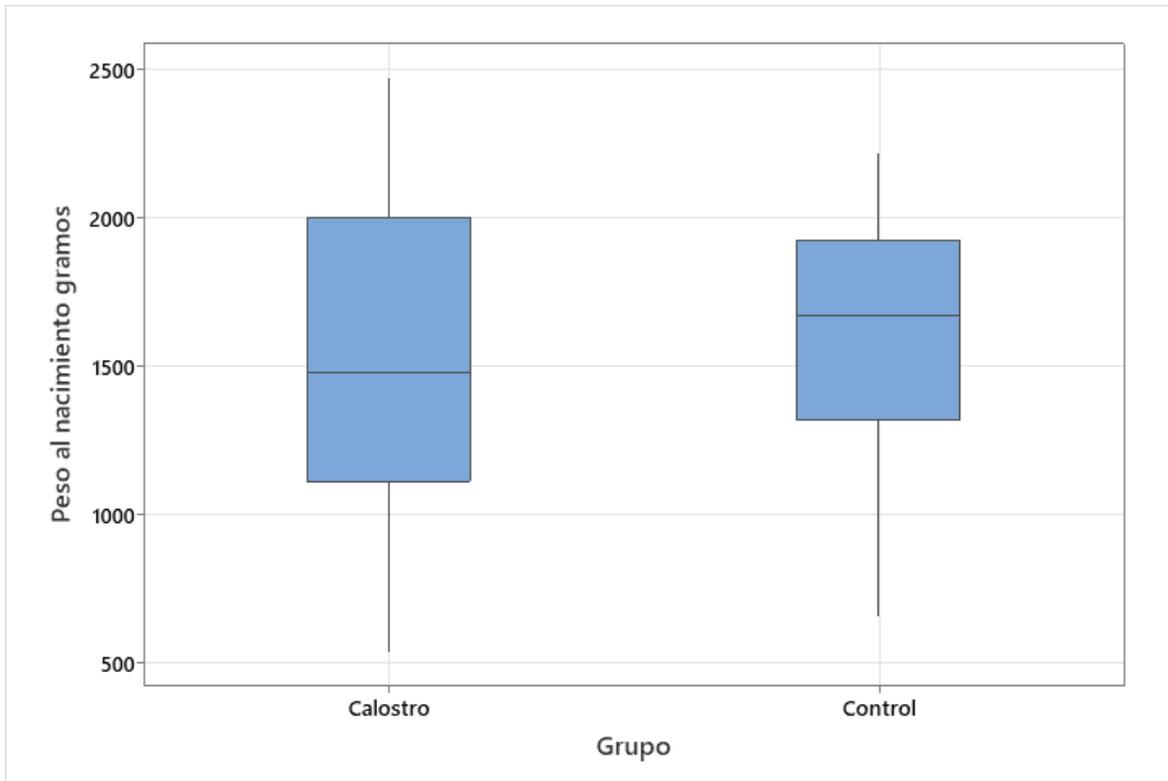
La edad promedio fue similar en ambos grupos: 31.89 ± 2.10 semanas en el grupo Calostro y 31.56 ± 2.70 s en el grupo Control. La prueba t arrojó un valor de $t = 0.49$ con una $p = 0.6251$, indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las edades promedio de los grupos. Esto demuestra que ambos grupos son comparables en cuanto a la variable de edad. Gráfica 2.

Gráfica 2. Comparación de la edad promedio entre los grupos Calostro y Control



El peso al nacimiento promedio fue ligeramente menor en el grupo Calostro (1524.8 ± 507.09 g) en comparación con el grupo Control (1581.0 ± 422.39 g). Sin embargo, la prueba t mostró un valor de $t = -0.43$ y una $p = 0.6722$, indicando que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al peso al nacimiento. Esto sugiere que ambos grupos son comparables en esta variable. Gráfica 3.

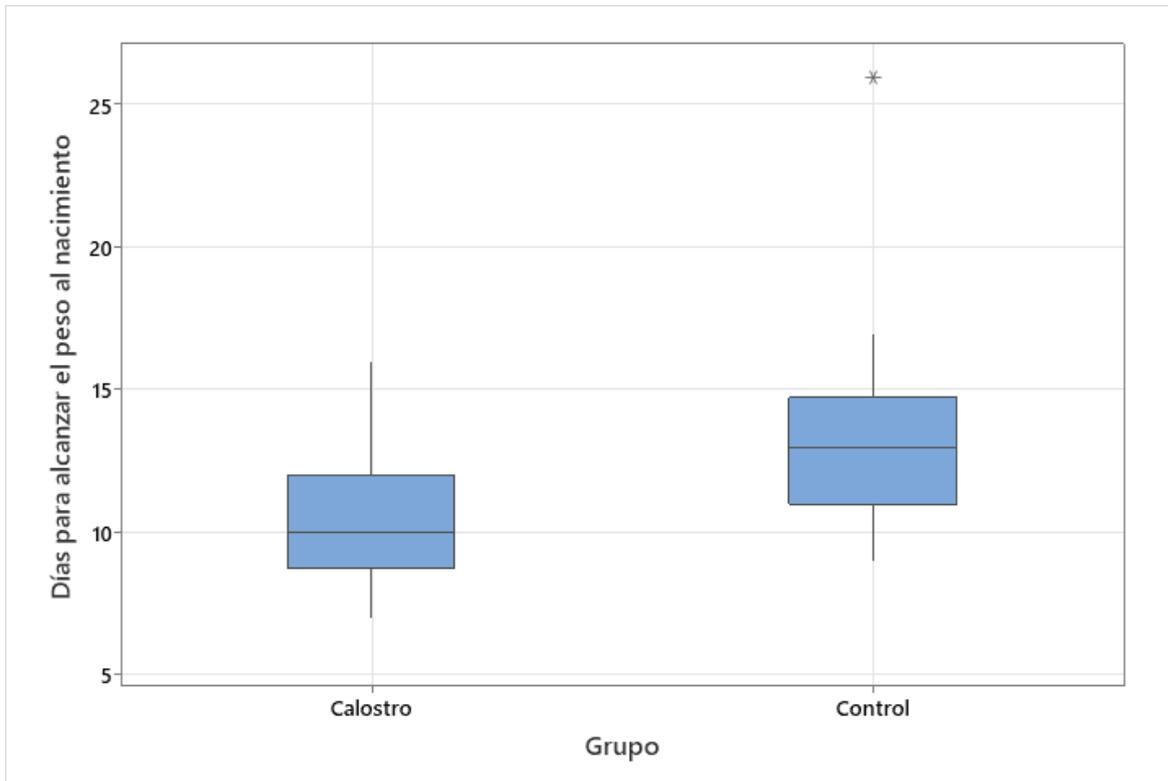
Gráfica 3. Comparación del peso al nacimiento promedio entre los grupos Calostro y Control



El promedio de días de administración de calostro fue de 9 ± 2 días, estos resultados reflejan una consistencia moderada en la duración de la administración de calostro entre los participantes del grupo de estudio.

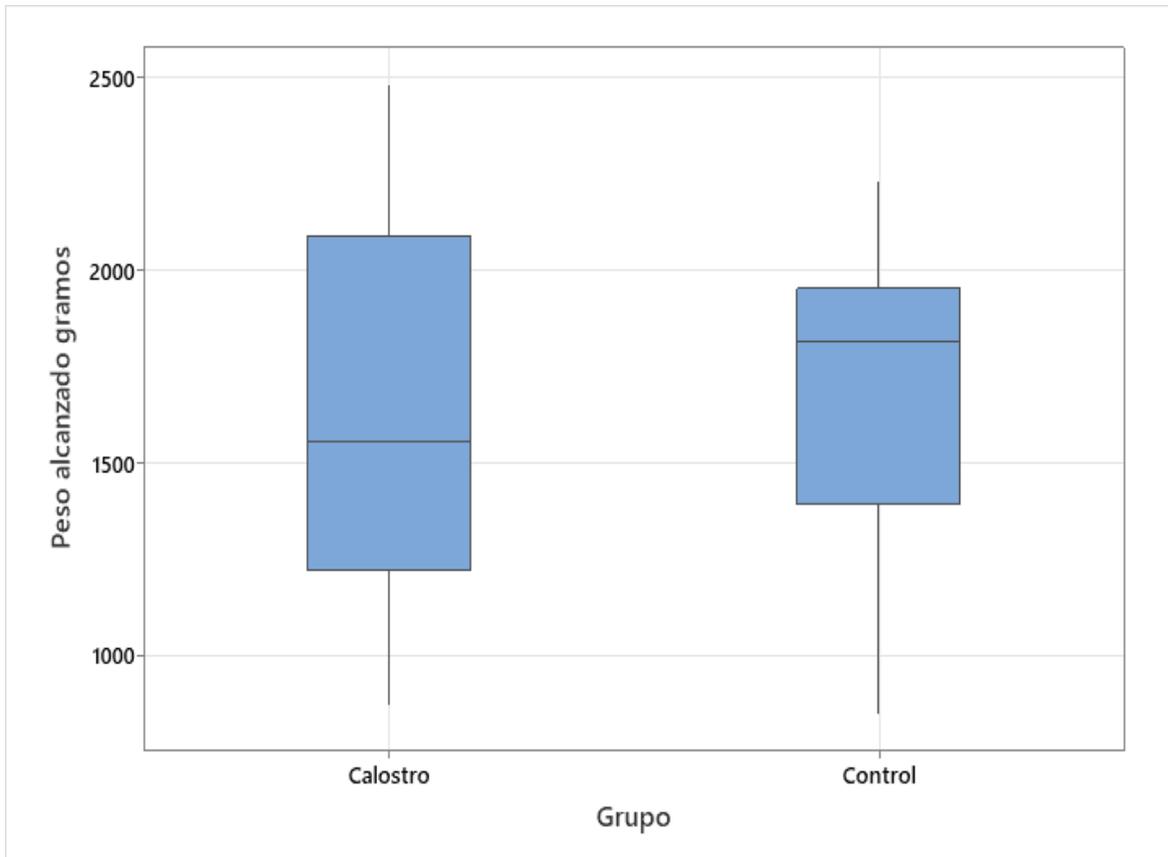
El tiempo promedio para alcanzar el peso meta fue significativamente menor en el grupo Calostro (10.45 ± 2.28 días) en comparación con el grupo Control (13.55 ± 3.58 días). La prueba t mostró un valor de $t = -3.38$ con una $p = 0.0016$, indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Estos resultados sugieren que la administración de calostro se relaciona con una reducción en el tiempo necesario para alcanzar el peso meta. Gráfica 4.

Gráfica 4. Comparación del tiempo promedio para alcanza el peso meta entre los grupos Calostro y Control



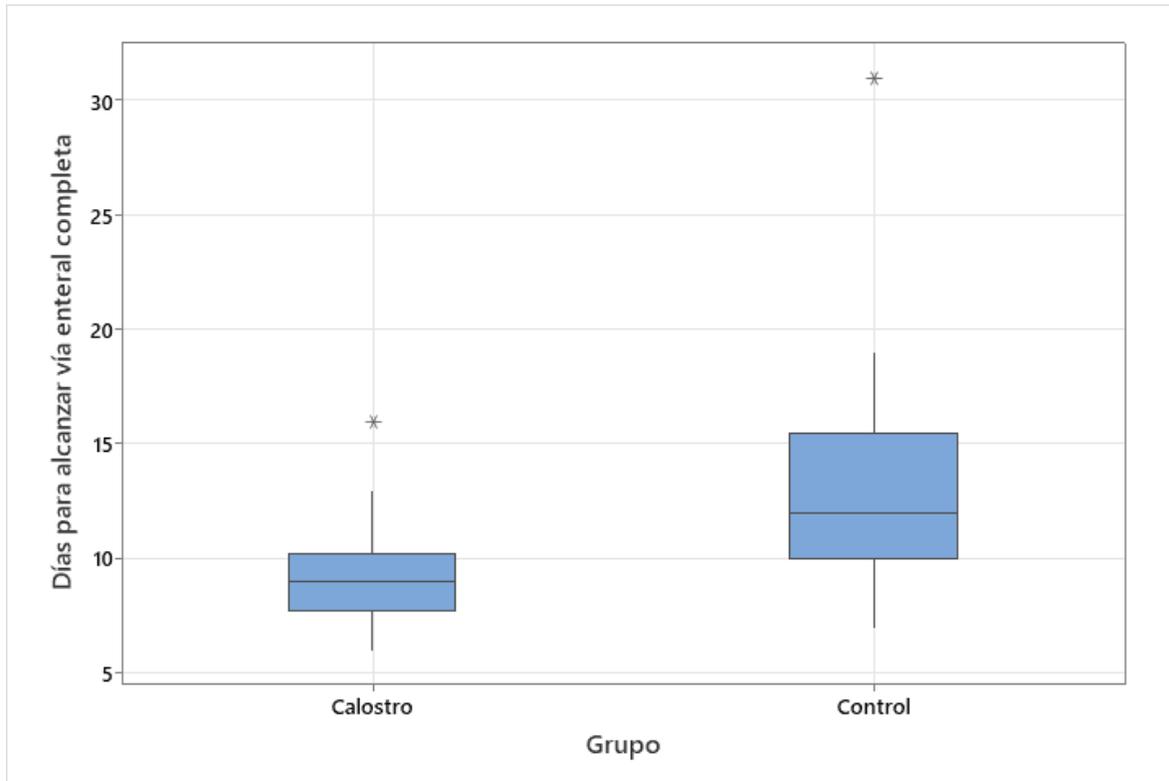
El peso alcanzado promedio fue similar entre los grupos: 1624.73 ± 455.53 g en el grupo Calostro y 1681.00 ± 364.39 g en el grupo Control. La prueba t mostró un valor de $t = -0.44$ con una $p = 0.6629$, lo que indica que no existen diferencias estadísticamente significativas en el peso alcanzado entre ambos grupos. Esto sugiere que ambos grupos tienen un rendimiento comparable en esta variable. Gráfica 5.

Gráfica 5. Comparación del peso alcanzado entre los grupos Calostro y Control



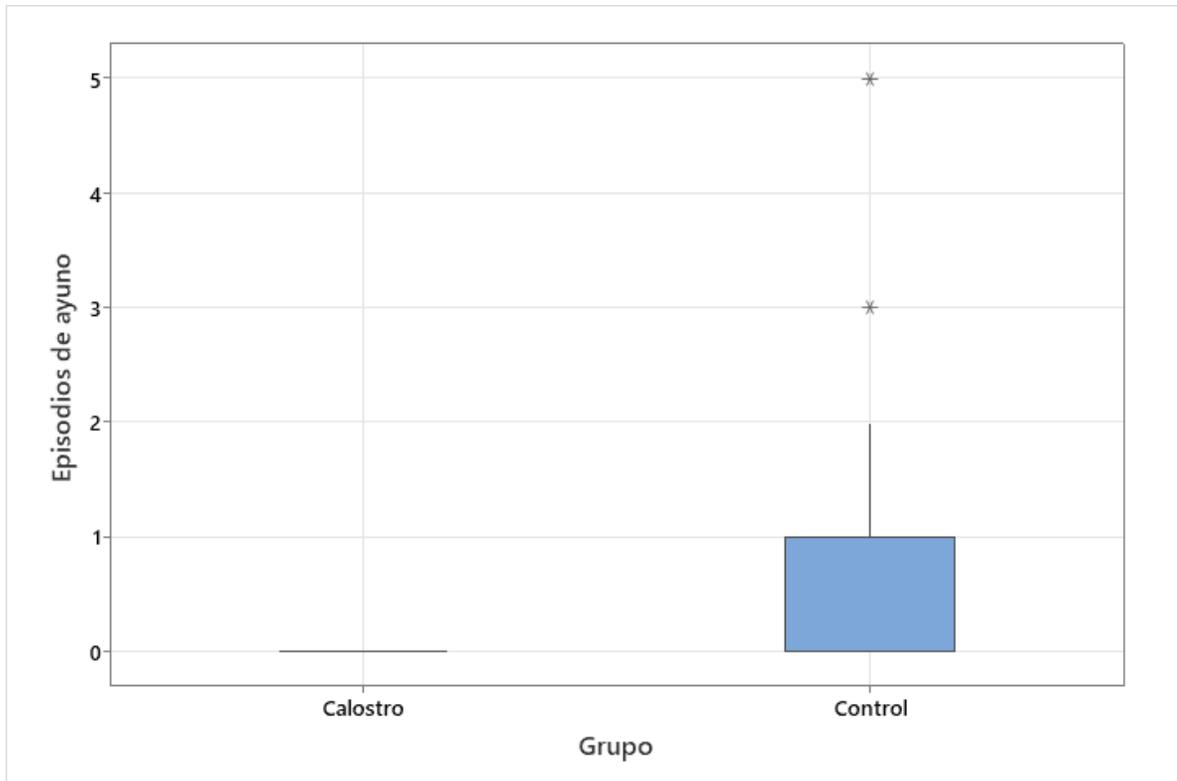
El tiempo promedio para alcanzar la vía enteral completa fue significativamente menor en el grupo Calostro (9.41 ± 2.40 días) en comparación con el grupo Control (13.25 ± 5.30 días). La prueba t arrojó un valor de $t = -3.07$ con una $p = 0.0038$, indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Estos resultados sugieren que la administración de calostro podría estar asociada con una más rápida transición a la vía enteral completa. Gráfica 6.

Gráfica 6. Comparación del tiempo promedio para alcanzar la vía enteral completa entre los grupos Calostro y Control



El grupo Calostro no presentó episodios de ayuno después del inicio de la vía oral, con un promedio de 0.00 ± 0.00 . En cambio, el grupo Control tuvo un promedio de 1 ± 1 episodios de ayuno. La prueba t mostró un valor de $t = -2.88$ con una $p = 0.0059$, lo que indica una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. Estos resultados sugieren que la administración de calostro está asociada con una menor incidencia de episodios de ayuno tras el inicio de la vía oral. Gráfica 7.

Gráfica 7. Comparación de los episodios de ayuno después del inicio de la vía oral entre los grupos Calostro y Control

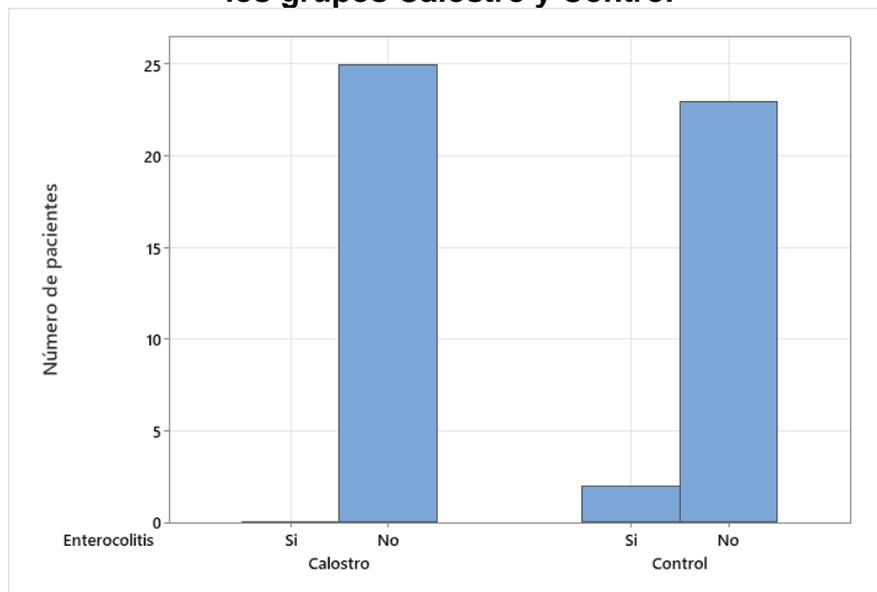


En cuanto a la presencia de enterocolitis, ningún participante del grupo Calostro presentó la condición, mientras que el 8% de los participantes en el grupo Control sí la experimentaron. El análisis estadístico mediante la prueba de chi-cuadrado = 2.0417 y una $p = 0.153$, lo que indica que no hay diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en relación con la presencia de enterocolitis. Esto sugiere que la administración de calostro puede estar relacionada con la disminución de la incidencia de enterocolitis en comparación con el grupo Control. Tabla 2 y Gráfica 8.

Tabla 2. Distribución de los participantes por presencia de enterocolitis en los grupos Calostro y Control

Enterocolitis	Calostro		Control	
	n	%	n	%
Si	0	0%	2	8%
No	25	100%	23	92%
Total	25	100%	25	100%

Gráfica 8. Distribución de los participantes por presencia de enterocolitis en los grupos Calostro y Control

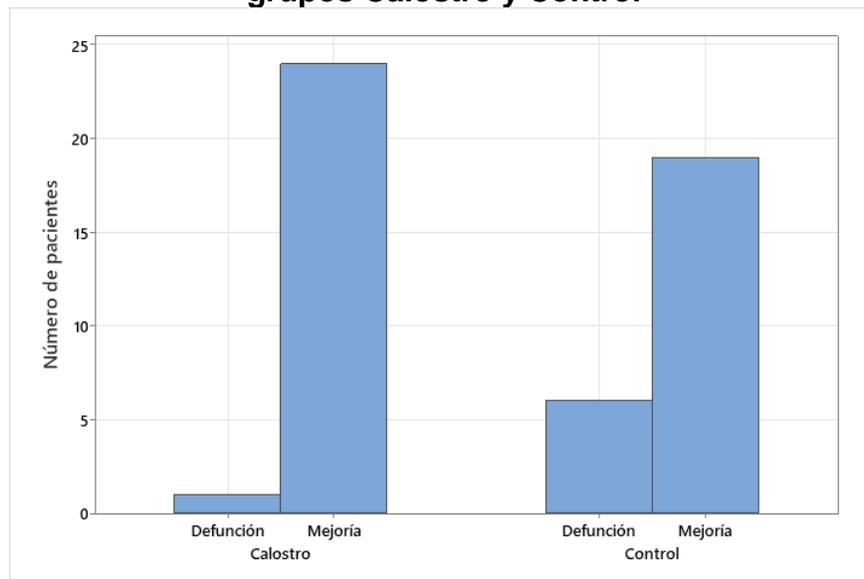


En cuanto al motivo de egreso, el 96% de los participantes en el grupo Calostro egresaron por mejoría, mientras que el 4% lo hizo por defunción. En el grupo Control, el 76% de los participantes egresaron por mejoría y el 24% por defunción. El análisis mediante la prueba de chi-cuadrado mostró un valor de 4.0698 con una $p = 0.0437$, indicando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos en cuanto al motivo de egreso. Además, el riesgo relativo (RR) fue de 1.94 (IC 1.23–3.05), sugiriendo que los participantes en el grupo Calostro tienen casi el doble de probabilidades de egresar por mejoría en comparación con los del grupo Control. Tabla 3 y Gráfica 9.

Tabla 3. Distribución de los participantes por motivo de egreso en los grupos Calostro y Control

Egreso	Calostro		Control	
	n	%	n	%
Defunción	1	4%	6	24%
Mejoría	24	96%	19	76%
Total	25	100%	25	100%

Gráfica 9. Distribución de los participantes por motivo de egreso en los grupos Calostro y Control



6. DISCUSIÓN

Técnica y procedimiento.

El protocolo para la conservación y administración de calostroterapia se siguió de acuerdo a resultados obtenidos por estudios que se enfocaban en corroborar las mejores condiciones para mantener la estabilidad de las inmunoglobulinas. Sin embargo, desde una perspectiva operacional, aunque es viable seguir las recomendaciones en nuestra institución, tiene limitaciones importantes, como, por ejemplo, la ubicación de los refrigeradores empleados, los cuales se ubican en pisos diferentes y la necesidad de movilizar muestras en intervalos cortos, por lo que contar con un congelador con almacenamiento por debajo de los -18°C en el área



de UCIN facilitaría mantener la cadena de refrigeración sin riesgos de variabilidad térmica.

A su vez, se observó que el tiempo de inicio de calostroterapia fue de entre 24hrs a 72hrs tras el nacimiento, debido a dificultades en la obtención de la primer muestra de calostro en las mayorías de las madres, encontrando adversidades como falta de experiencia en la adecuada técnica de extracción, lo cual requería capacitaciones repetidas; indisponibilidad de la madre, como por ejemplo incomodidad o dolor posterior a la vía de nacimiento quirúrgica y desanimo de la madre e insistencia en implementar leche maternizada en vez de leche materna al existir preocupaciones constantes en el fracaso de conseguir una producción adecuada materna, lo cual se requirió abordar con educación sobre lactancia materna y apoyo emocional.

Características demográficas y basales.

El estudio incluyó un total de 50 recién nacidos, distribuidos equitativamente en 2 grupos de 25 participantes. La distribución por sexo fue idéntica en ambos grupos, con un 60% de participantes masculinos y un 40% femeninos. Esta homogeneidad en la distribución por sexo es un aspecto positivo del diseño del estudio, ya que minimiza el riesgo de sesgos relacionados con el género y permite una comparación más precisa entre los grupos.

La edad promedio de los participantes fue similar en ambos grupos: 31.89 ± 2.10 años en el grupo Calostro y 31.56 ± 2.70 años en el grupo Control, sin diferencias estadísticamente significativas. Lo que es importante, ya el grado de madures orgánica, principalmente intestinal e inmunológico, se debió encontrar en condiciones similares entre la mayoría de participantes.

El peso al nacimiento promedio fue ligeramente menor en el grupo Calostro (1524.8 ± 507.09 g) en comparación con el grupo Control (1581.0 ± 422.39 g), aunque esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Es importante tener en cuenta que ambos grupos presentaron pesos promedios correspondientes a recién nacidos prematuros o de muy bajo peso al nacer, lo que subraya la relevancia clínica de este estudio en una población vulnerable.

Tiempo para alcanzar el peso meta.



Uno de los hallazgos más significativos del estudio fue la diferencia en el tiempo promedio para alcanzar el peso meta entre los grupos. El grupo Calostro logró alcanzar el peso meta en un tiempo significativamente menor (10.45 ± 2.28 días) en comparación con el grupo Control (13.55 ± 3.58 días). Esta diferencia de aproximadamente 3 días es clínicamente relevante y sugiere que la administración de calostro puede tener un impacto positivo en la ganancia de peso en recién nacidos prematuros o de bajo peso. Este resultado es clínicamente muy significativo, debido a que el peso es un factor de supervivencia en el recién nacido, ya que se traduce a mejor disponibilidad de nutrientes para mantener procesos homeostáticos y responder mejor a la respuesta metabólica ante cambios de temperatura o infecciones.

Tiempo para alcanzar la vía enteral completa.

Otro hallazgo importante fue la diferencia significativa en el tiempo promedio para alcanzar la vía enteral completa. El grupo Calostro logró este hito en 9.41 ± 2.40 días, mientras que el grupo Control requirió 13.25 ± 5.30 días. Esta diferencia de casi 4 días es clínicamente significativa y sugiere que la administración de calostro puede acelerar la transición de la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros. Este resultado es consistente con estudios previos que han demostrado los beneficios del calostro en la nutrición neonatal, debido a que el calostro es rico en factores de crecimiento, inmunoglobulinas y otros componentes bioactivos que pueden promover el desarrollo gastrointestinal y mejorar la absorción de nutrientes. Adicionalmente, durante el protocolo se observó una propensión médica a tomar la decisión clínica de aumentar volúmenes de leche por la vía oral en intervalos de tiempo más cortos, al considerar que existía menor riesgo de observar episodios de intolerancia oral por la inmunoterapia ofrecida mediante el calostro.

Este resultado tiene implicaciones importantes para la práctica clínica, ya que una transición más rápida a la alimentación enteral puede reducir la necesidad de nutrición parenteral y sus riesgos asociados, como infecciones relacionadas con catéteres centrales. Además, la alimentación enteral temprana se ha asociado con



mejores resultados a largo plazo en el desarrollo neurológico y el crecimiento de los recién nacidos prematuros.

Episodios de ayuno después del inicio de la vía oral.

Un hallazgo particularmente interesante fue la ausencia de episodios de ayuno después del inicio de la vía oral en el grupo Calostro, en contraste con un promedio de 1 ± 1 episodios en el grupo Control. Esta diferencia estadísticamente significativa sugiere que la administración de calostro puede mejorar la tolerancia alimentaria y reducir la necesidad de interrupciones en la alimentación.

La mejor progresión oral sobre el grupo de intervención podría atribuirse a los factores de crecimiento y componentes bioactivos que promueven el desarrollo de la mucosa intestinal. Es importante mencionar que durante el tiempo que se realizó este protocolo, se realizó un análisis detallado antes de llevar a cualquier paciente a la interrupción total de la vía oral, apoyándonos en datos clínicos y estudios de laboratorio que apoyaran la decisión terapéutica de iniciar el ayuno, en lugar de mantener la vigilancia con volúmenes más bajos o sin progresiones de vía oral. Lo que contribuyó a que incluso en el grupo control solo existiera la necesidad absoluta de suspender la vía oral en una mínima cantidad de pacientes.

Incidencia de enterocolitis necrotizante.

Aunque no se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) entre los grupos, es notable que ningún participante del grupo Calostro desarrolló esta complicación, mientras que el 8% de los participantes en el grupo Control sí lo hicieron. A pesar de la falta de significancia estadística, esta tendencia es clínicamente relevante y merece atención.

La ECN es una complicación grave en recién nacidos prematuros, asociada con alta morbilidad y mortalidad. La ausencia de casos en el grupo Calostro sugiere un posible efecto protector del calostro contra esta condición. Este hallazgo es consistente con estudios previos que han demostrado que la administración temprana de calostro puede reducir el riesgo de ECN en recién nacidos prematuros, posiblemente debido a sus propiedades antiinflamatorias e inmunomoduladoras.

Motivo de egreso.



El análisis sobre el motivo de egreso reveló disparidad estadísticamente significativa entre los grupos. En el grupo Calostro, el 96% de los participantes egresaron por mejoría, mientras que en el grupo Control, esta proporción fue del 76%. Además, la tasa de defunción fue considerablemente menor en el grupo Calostro (4%) en comparación con el grupo Control (24%). El riesgo relativo (RR) de 1.94 (IC 1.23–3.05) indica que los participantes en el grupo Calostro tienen casi el doble de probabilidades de egresar por mejoría en comparación con los del grupo Control. Estos resultados son particularmente importantes, ya que sugieren que la administración de calostro no solo mejora parámetros clínicos específicos, sino que también puede tener un impacto significativo en el resultado general del paciente. También es importante reconocer que es posible que esta reducción de la mortalidad podría estar influida por el número de intervenciones sobre los pacientes, debido a que los pacientes del grupo de intervención se beneficiaron de más interacciones médicas por los momentos de administración de calostro, lo que aumentaba la probabilidad de encontrar alteraciones clínicas e intervenir de manera más oportuna. La reducción en la tasa de mortalidad es un hallazgo clínicamente relevante que merece mayor investigación en estudios futuros con muestras más grandes.

7. CONCLUSIONES

La implementación de protocolos de calostroterapia en recién nacidos prematuros ha demostrado ser una intervención prometedora con múltiples beneficios para la atención integral de estos pacientes vulnerables. Los resultados de este estudio proporcionan evidencia sólida sobre las ventajas de incorporar esta práctica en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

La administración de calostro se asoció con una reducción significativa en el tiempo necesario para alcanzar el peso meta. Los recién nacidos en el grupo Calostro lograron este hito aproximadamente 3 días antes que el grupo Control. Esta mejora en la ganancia de peso es crucial para la supervivencia y el desarrollo de los prematuros, ya que un mayor peso se traduce en una mejor capacidad para



mantener la homeostasis y responder a desafíos metabólicos como cambios de temperatura o infecciones.

Los neonatos que recibieron calostroterapia alcanzaron la vía enteral completa casi 4 días antes que el grupo Control. Esta transición más rápida tiene implicaciones significativas para la práctica clínica, reduciendo la necesidad de nutrición parenteral y los riesgos asociados, como infecciones relacionadas con catéteres centrales. Además, la alimentación enteral temprana se ha vinculado con mejores resultados a largo plazo en el desarrollo neurológico y el crecimiento de los recién nacidos prematuros.

La ausencia de episodios de ayuno después del inicio de la vía oral en el grupo Calostro, en contraste con el promedio de 1 episodio en el grupo Control, sugiere una mejora significativa en la tolerancia alimentaria.

Aunque no se alcanzó significancia estadística, la ausencia de casos de enterocolitis necrotizante (ECN) en el grupo Calostro, frente al 8% de incidencia en el grupo Control, sugiere un posible efecto protector del calostro contra esta grave complicación. Este hallazgo es consistente con estudios previos y resalta el potencial del calostro para reducir el riesgo de ECN en recién nacidos prematuros.

El estudio reveló una diferencia significativa en los motivos de egreso entre los grupos. Los neonatos que recibieron calostroterapia tuvieron casi el doble de probabilidades de egresar por mejoría en comparación con el grupo Control. Además, la tasa de defunción fue considerablemente menor en el grupo Calostro (4% vs 24% en el grupo Control). Estos resultados sugieren que la administración de calostro no solo mejora parámetros clínicos específicos, sino que también puede tener un impacto significativo en el resultado general del paciente y en la reducción de la mortalidad.

La incorporación de protocolos de calostroterapia en la atención de recién nacidos prematuros ofrece una oportunidad para mejorar significativamente la calidad de la atención y los resultados clínicos. Esta intervención relativamente simple y de bajo costo puede tener un impacto sustancial en la salud a corto y largo plazo de estos pacientes vulnerables.



La implementación de estos protocolos requiere una atención cuidadosa a aspectos logísticos, como el almacenamiento adecuado del calostro y la capacitación del personal y las madres en técnicas de extracción. Sin embargo, los beneficios potenciales justifican ampliamente estos esfuerzos.

Consideraciones futuras.

Aunque los resultados son prometedores, es importante reconocer las limitaciones del estudio, como el tamaño relativamente pequeño de la muestra. Se recomienda realizar investigaciones adicionales con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos y explorar otros posibles beneficios de la calostroterapia.

Además, sería valioso realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes para evaluar si los beneficios observados durante la hospitalización se traducen en mejores resultados de desarrollo neurológico y crecimiento a largo plazo.

En conclusión, la incorporación de protocolos de calostroterapia en la atención de recién nacidos prematuros representa un avance significativo en la atención neonatal. Esta intervención ofrece múltiples beneficios, incluyendo una mejor ganancia de peso, una transición más rápida a la alimentación enteral, un posible efecto protector contra la ECN y una reducción en la mortalidad. La implementación de estos protocolos tiene el potencial de mejorar significativamente la atención integral y los resultados a corto y largo plazo de los recién nacidos prematuros.



8. REFERENCIAS

1. Mohan, S. S., & Jain, L. (2019). *Recién nacidos prematuros tardíos*. En D. Carlton (Ed.), *Asistencia del recién nacido de alto riesgo* (pp. 406-408). Elsevier España.
2. Embleton ND, Jennifer Moltu S, Lapillonne A, Van Den Akker CHP, Carnielli V, Fusch C, et al. *Enteral Nutrition in Preterm Infants (2022): A Position Paper From the ESPGHAN Committee on Nutrition and Invited Experts*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. febrero de 2023;76(2):248-68.
3. Rojas Beytía JP, Cariaga Irrázabal J, Castro Guerrero F, Domingo Carrasco P, Fernández Pérez K, Pavez Ortiz I, et al. *Percepción del equipo de salud sobre los beneficios del calostro como factor protector de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros*. *Rev Chil Pediatría [Internet]*. 14 de agosto de 2020 [citado 18 de abril de 2024];91(4). Disponible en: <http://revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/1522>
4. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. *Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants*. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 7 de septiembre de 2018 [citado 12 de abril de 2024];2019(7). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011921.pub2>
5. Masi, A. C., & Stewart, C. J. (2024). *Role of breastfeeding in disease prevention*. *Microbial Biotechnology*. <https://doi.org/10.1111/1751-7915.14520>.
6. GGökçay, E. G., İnce, Z., Keskindemirci, G., Gedikbaşı, A., Güven, Y., Gökçay, Ş. E., & Alp Yıldırım, F. İ. (2024). *Breast milk in all aspects*. *Journal of Istanbul Faculty of Medicine, Advance Online Publication*. <https://doi.org/10.26650/IUITFD.1558194>.
7. Gupta A, Paria A. *Etiology and medical management of NEC*. *Early Hum Dev*. junio de 2016;97:17-23.
8. Ortigoza EB. *Feeding intolerance*. *Early Hum Dev*. agosto de 2022;171:105601.
9. Álvarez J, Fernández Real JM, Guarnier F, Gueimonde M, Rodríguez JM, Miguel Saenz De Pipaon, et al. *Microbiota intestinal y salud*. *Gastroenterol Hepatol*. agosto de 2021;44(7):519-35.
10. Fisher, J. G., & Moss, R. L. (2021). *Enterocolitis necrosante*. En D. Holcomb & J. Ashcraft (Eds.), *Cirugía pediátrica* (pp. 537-539). Elsevier España.
11. Javid, P. J., Riggle, K. M., & Smith, C. (2024). *Enterocolitis necrosante y síndrome del intestino corto*. En D. Holcomb & J. Ashcraft (Eds.), *Cirugía*



- pediátrica (pp. 1091-1093). Elsevier España. 10. Marino LV, Johnson MJ, Beattie RM. Feeding intolerance in children with critical illness. *Clin Nutr.* marzo de 2020;39(3):609-11.
12. Fu ZY, Huang C, Lei L, Chen LC, Wei LJ, Zhou J, et al. The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* agosto de 2023;144:104527.
 13. Marino LV, Johnson MJ, Beattie RM. Feeding intolerance in children with critical illness. *Clin Nutr.* marzo de 2020;39(3):609-11.
 14. Campos-Martinez AM, Expósito-Herrera J, Gonzalez-Bolívar M, Fernández-Marin E, Uberos J. Evaluation of Risk and Preventive Factors for Necrotizing Enterocolitis in Premature Newborns. A Systematic Review of the Literature. *Front Pediatr.* 17 de mayo de 2022;10:874976.
 15. Da Cruz Martins C, De Santana Xavier Ramos M, Viana Cardoso Amaral M, Santos Passos Costa J, Souza Cerqueira E, De Oliveira Vieira T, et al. Colostrum oropharyngeal immunotherapy for very low birth weight preterm infants: protocol of an intervention study. *BMC Pediatr.* diciembre de 2020;20(1):371.
 16. Sharma D, Kaur A, Farahbakhsh N, Agarwal S. Role of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Very Low Birth Weight Infants for Reducing Necrotizing Enterocolitis: A Randomized Controlled Trial. *Am J Perinatol.* junio de 2020;37(07):716-21.
 17. Panchal H, Athalye-Jape G, Patole S. Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr.* noviembre de 2019;10(6):1152-62.
 18. Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr.* agosto de 2020;74(8):1122-31.
 19. Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, et al. Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT. *Pediatrics.* 1 de febrero de 2015;135(2):e357-66.
 20. Abd-Elgawad M, Eldeglá H, Khashaba M, Nasef N. Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. *J Parenter Enter Nutr.* enero de 2020;44(1):92-104.
 21. Rodriguez NA, Vento M, Claud EC, Wang CE, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants:



study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. diciembre de 2015;16(1):453.

22. Cortez RV, Fernandes A, Sparvoli LG, Padilha M, Feferbaum R, Neto CM, et al. Impact of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Preterm Newborns' Oral Microbiome. *Nutrients*. 24 de noviembre de 2021;13(12):4224.
23. OuYang X, Yang CY, Xiu WL, Hu YH, Mei SS, Lin Q. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age ≤ 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. *Int Breastfeed J*. diciembre de 2021;16(1):59.
24. El-Loly MM. Colostrum ingredients, its nutritional and health benefits - an overview. *Clin Nutr Open Sci*. agosto de 2022;44:126-43.
25. Siviroj P, Ruangsuriya J, Yousaibua N, Ongprasert K. Effects of the thawing rate and heating temperature on immunoglobulin A and lysozyme activity in human milk. *Int Breastfeed J*. diciembre de 2022;17(1):52.
26. Kaya Ö, Çınar N. The effects of freezing and thawing on mature human milk's contains: A systematic review. *Midwifery*. octubre de 2022;118:103519.
27. Liang N, Koh J, Kim BJ, Ozturk G, Barile D, Dallas DC. Structural and functional changes of bioactive proteins in donor human milk treated by vat-pasteurization, retort sterilization, ultra-high-temperature sterilization, freeze-thawing and homogenization. *Front Nutr*. 15 de septiembre de 2022;9:926814.



9. ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

“Impacto de la administración durante 10 días de calostro, extraído y conservado durante los primeros tres días postnatales; en la incidencia de enterocolitis necrotizante la tolerancia oral y la ganancia ponderal en neonatos”

Chihuahua, chih, a ____ del ____ del año _____.

Investigador principal: Dr. Alan Esparza Campos
Residente de tercer año de Pediatría HGSZA

De acuerdo y en base a NORMA Oficial Mexicana NOM-004-SSA3-2012, Del expediente clínico, de su apartado 4.2 Cartas de consentimiento informado y 10.1 Cartas de consentimiento informado. Así como de la NORMA Oficial Mexicana NOM-012-SSA3 2012, Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Yo: _____ declaro libre y voluntariamente la decisión de que el Menor de edad _____ participe en el estudio “**Beneficio de la administración de calostro, extraído y conservado durante los primeros tres días postnatales en los recién nacidos prematuros**” que se realizará en el **Hospital General de Chihuahua “Dr. Salvador Zubirán Anchondo”**. Cuyos objetivos consisten en **Demostrar el beneficio de la administración de calostro, extraído y conservado durante los primeros tres días postnatales, administrado durante los primeros 10 días, en los recién nacidos prematuros, atendidos en la UCIN del Hospital General de Chihuahua “Dr. Salvador Zubirán Anchondo”**.

Estoy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos, para lograr los objetivos mencionados consistirán en la asignación al azar a 1 grupo de estudio, el cual pudiera corresponder a **la extracción de al menos 24 mililitros de calostro los tres primeros días y su posterior administración a mi hijo, durante 10 días o el grupo en donde mi hijo será atendido conforme a los protocolos establecidos en la unidad de cuidados neonatales y observado durante su estancia hospitalaria**. Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: **El conocer el beneficio de la calostroterapia para prevenir enterocolitis necrotizante**.

Es de mi conocimiento que el menor de edad bajo mi tutoría es libre de retirarse de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se verá afectada. Se me ha informado y garantizado e informado a detalle la Confidencialidad de la información personal de mi persona y será protegida para que no sea divulgada sin mi consentimiento. Esta información sólo será accesible ante la solicitud de mi persona. El Comité de Ética en Investigación, vigilará que se cumplan las condiciones necesarias para que la información se mantenga segura y se utilizarán códigos especiales de identificación, en lugar de utilizar mi nombre y apellidos. Las bases de datos que contiene mi información estarán protegidas por contraseñas y los registros de papel se mantienen en un lugar cerrado y protegido por el Investigador.

Tutor legal. Nombre completo y firma

Investigador. Nombre completo y firma

Testigo 1. Nombre completo y firma

Testigo 2. Nombre completo y firma

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



GRUPO DE INTERVENCION

FOLIO

Nombre del recién nacido:

Sexo: 1. Masculino 2. Femenino

Fecha de Nacimiento:

Edad gestacional:

Peso al nacimiento:

Diagnóstico de ingreso:

Fecha de inicio de calostro:

DIA	Dosis de calostro	Aporte enteral (ml/kg/día)	Peso al día (Gr)	Enterocolitis Necrotizante confirmada (Si o No)
0				
1				
2				
3				
4				
5				
6				
7				
8				
9				
10				
11				
12				
13				
14				
15				
16				
17				
18				
19				
20				
21				
22				
23				
24				
25				

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



GRUPO CONTROL

FOLIO

Nombre del recién nacido:

Sexo: 1. Masculino 2. Femenino

Fecha de Nacimiento:

Edad gestacional:

Peso al nacimiento:

Diagnóstico de ingreso:

DIA	Aporte enteral (MI/kg/día)	Peso al día (Gr)	Enterocolitis Necrotizante confirmada (Si o No)
0			
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
11			
12			
13			
14			
15			
16			
17			
18			
19			
20			
21			
22			
23			
24			
25			