

EFEECTO PROTECTOR DE CALOSTROTERAPIA EN PREMATUROS CON PESO MENOR A 1500 G

PROTECTIVE EFFECT OF COLOSTROTHERAPY IN PREMATURE BABIES WEIGHING LESS THAN 1500 G

Carmen Rosa Dávila Aliaga ^{1,2,a,d,e}, Jean Pierre Eduardo De la Cruz Davila ^{3,b,f}, Brendy Zenia Yancan Riva ^{4,25,f}, Leidy Melody Villalobos Paz ^{5,6,f}, Carmen Rita Villanueva Medina ^{6,1,g}, Zulema Frida León Mauricio ^{6,1,g}

RESUMEN

Introducción: La prematuridad es un problema de salud pública por su alta morbilidad y mortalidad. Las principales causas de mortalidad en prematuros son infecciones asociadas. En Perú, el porcentaje de nacimientos prematuros aumentó de 6.4 %, en 2020; a 7.5 %, en 2023, con un promedio de 30 000 prematuros anuales. En el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), de todas las muertes neonatales para 2023, 70 % correspondieron a prematuros y 46.5 %, a los que tenían menos de 1500 g. **Objetivo:** Determinar el efecto protector de la calostroterapia en prematuros de muy bajo peso al nacer en el INMP. **Métodos:** Se realizó un estudio observacional, analítico, longitudinal, de tipo cohorte retrospectiva. Se trabajó con 462 prematuros de muy bajo peso al nacer, dividido en dos grupos a razón de 1:1 para expuestos y no expuestos a la calostroterapia. Para evaluar su efecto protector, se plantearon tres modelos de estudio: Modelo 1 que es enterocolitis necrotizante; modelo 2, ventilación mecánica y modelo 3, mortalidad. Se trabajó con un modelo de regresión de Poisson bivariado y multivariado para estimar el riesgo relativo crudo y ajustado con sus respectivos intervalos de confianza al 95 %. **Resultados:** En el análisis multivariado, se evidenció que la calostroterapia actúa como factor protector para enterocolitis necrotizante (1.73 % vs. 7.79 %, RRa: 0.298, IC95 %: 0.1-0.91) y mortalidad (12.98% vs. 42.86%, RRa 0.494, IC95%: 0.32-0.76), a diferencia del requerimiento de ventiloterapia que no mostró asociación significativa (62.77 % vs 75.32 %, RRa 0.92, IC95 % 0.72-1.2). **Conclusiones:** La calostroterapia es un factor protector para la enterocolitis necrotizante y mortalidad en neonatos prematuros con muy bajo peso al nacer.

Palabras clave: Recién nacido; Neonato; Calostro; Calostroterapia; Enterocolitis necrotizante. (Fuente: DeCS-BIREME)

ABSTRACT

Introduction: Prematurity is a public health problem due to its high morbidity and mortality. The main causes of mortality in premature infants are associated infections. In Peru, the percentage of premature births increased from 6.4% in 2020 to 7.5% in 2023, with an average of 30,000 premature babies annually. In the National Maternal Perinatal Institute (INMP), of all neonatal deaths by 2023, 70% corresponded to premature babies and 46.5% to those less than 1500 g. **Objective:** Determine the protective effect of colostrotherapy in very low birth weight premature infants at the INMP. **Methods:** An observational, analytical, longitudinal retrospective, cohort study was carried out. We worked with 462 premature babies with very low birth weight, divided into two groups at a ratio of 1:1 for those exposed and not exposed to colostrotherapy. To evaluate its protective effect, three study models were proposed: Model 1, which is necrotizing enterocolitis; model 2, mechanical ventilation and model 3, mortality. A bivariate and multivariate Poisson regression model was used to estimate the crude and adjusted relative risk with their respective 95% confidence intervals. Results: The multivariate analysis showed that colostrotherapy acts as a protective factor for necrotizing enterocolitis (1.73 % vs 7.79 %, aRR: 0.298, 95 %CI: 0.1-0.91) and mortality (12.98% vs 42.86 %, aRR 0.494, 95 %CI: 0.32-0.76); in contrast, the requirement for ventilation therapy did not show a significant association (62.77 % vs 75.32%, aRR 0.92, 95%CI: 0.72-1.2). **Conclusions:** Colostrotherapy is a protective factor for necrotizing enterocolitis and mortality in premature neonates of very low birth weight.

Keywords: Necrotizing enterocolitis; Newborn; Neonate; Calostro; Calostroterapia. (Source: MESH-NLM)

¹ Instituto Nacional Materno Perinatal, Lima, Perú.

² Universidad Nacional Federico Villarreal.

³ Universidad Científica del Sur.

⁴ Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

⁵ Puesto de Salud Bella Unión.

⁶ Puesto de Salud Churo Lopez.

^a Médico especialista en Pediatría y Neonatología, Lima Perú.

^b Egresado de maestría en Epidemiología de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

^c Egresado de maestría en Salud Pública de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

^d Egresado de maestría en Salud Pública con mención en Gestión Hospitalaria de la Universidad Nacional Federico Villarreal.

^e Profesora asistente de Neonatología en SIBEN.

^f Médico general, Lima, Perú.

^g Nutricionista.

Citar como: Dávila-Aliaga CR, De la Cruz -Davila JPE, Yancan Riva BZ, Villalobos Paz LM, Villanueva Medina CR, León Mauricio ZF. Efecto protector de calostroterapia en prematuros con peso menor a 1500 g. Rev Fac Med Hum. 2024;24(4):82-94. doi:10.25176/RFMH.v24i4.6578

Journal home page: <http://revistas.urp.edu.pe/index.php/RFMH>

Artículo publicado por la Revista de la Facultad de Medicina Humana de la Universidad Ricardo Palma. Es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons: Creative Commons Attribution 4.0 International, CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), que permite el uso no comercial, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada. Para uso comercial, por favor póngase en contacto con revista.medicina@urp.edu.pe



INTRODUCCIÓN

La prematuridad constituye un problema de salud pública por su elevada morbilidad⁽¹⁾; sus causas principales son la enterocolitis necrotizante y la sepsis tardía⁽²⁾. A nivel mundial, nacen anualmente 15 millones de prematuros, de los cuales fallecen aproximadamente un millón⁽³⁾.

En el Perú, el número de nacimientos para el año 2020 fue de 461 735 y para 2023, 410 442, de los cuales un 6.4 % y 7.5 % fueron prematuros y un 0.83 % y 0.95 %, prematuros de muy bajo peso al nacer (MBPN) respectivamente⁽⁴⁾. La tasa de mortalidad neonatal para 2021 fue 8.8 por 1000 nacidos vivos (nv), con 5000 defunciones neonatales en promedio⁽⁴⁾; del total de muertes neonatales en 2023, un 70 % correspondieron a prematuros y 46.5 % a MBPN⁽⁵⁾. En el INMP, se recibió 13 555 nacidos vivos en 2021, mientras que, en 2023, se atendió 12 314, y la tasa de mortalidad fue de 14.9 por 1000 nv y 16.5 por 1000 nv, respectivamente, con un 16% de prematuros y un 2.4% de MBPN; un 60 % fueron defunciones neonatales de este último grupo⁽⁶⁾.

Se reporta la deficiencia inmune transitoria del prematuro; funciones como fagocitosis, inmunidad mediada por células, humoral y del complemento no completaron su desarrollo. Al nacer prematuro, la transferencia transplacentaria de elementos bioactivos como IgG materno, así como células T vírgenes y de memoria, células B, células NK y monocitos se detiene bruscamente⁽⁷⁻⁹⁾. La morbilidad tiene relación inversa con la edad gestacional, las patologías más frecuentes en el prematuro son enfermedad de membrana hialina, hipoglicemia, hemorragia intraventricular, sepsis neonatal, enterocolitis necrotizante, anemia, ictericia, ductus arterioso, trastorno de coagulación, retinopatía, hipoacusia y displasia broncopulmonar; los eventos infecciosos son los que más se asocian a mortalidad; por otro lado, requieren ventilación asistida y hospitalizaciones más prolongadas que no neonatos a término.

Dentro de las estrategias propuestas para mejorar el desenlace en los prematuros, se encuentra la Calostroterapia, conocida como terapia inmune, que consiste en la administración de calostro en la mucosa orofaríngea del recién nacido^(3,10). El calostro posee oligosacáridos que protegen la barrera mucosa y estimulan el crecimiento de bacterias beneficiosas en la mucosa, vesículas extracelulares, inmunoglobulina A

secretora, lactoferrina, lisozima, citocinas, leucocitos, células madre y microARN (miARN), transfiere compuestos inmunes activos con efectividad inmediata en comparación con la leche de transición o madura, las concentraciones son mayores^(3,7,11,12). Sudeep et al. encontraron efecto protector para sepsis tardía del uso de calostroterapia comparado con placebo (22,7% vs. 43,3%, RR: 0,73; IC del 95%: 0,57-0,9)⁽⁸⁾. Ou Yang et al. determinaron efecto protector de esta intervención para enterocolitis necrotizante (2.36% vs. 10.4%, RRa: 0,23; IC del 95%: 0,06-0,84) y sepsis tardía (4.72% vs. 13.6%, RRa: 0,36; IC del 95%: 0,14-0,95)⁽¹³⁾.

Esta investigación busca determinar el efecto protector de la calostroterapia en prematuros de muy bajo peso al nacer para sepsis tardía, enterocolitis necrotizante, días en ventilador mecánico y alcance de alimentación enteral completa empleando 3 modelos estadísticos y, así, sustentar su uso como medida costo efectiva para disminuir la morbilidad en esta población específica.

MÉTODOS

Diseño de estudio

Se trata de un diseño epidemiológico observacional analítico longitudinal y de tipo cohortes retrospectivo, realizado en el Departamento de Neonatología del INMP.

Población y muestra

La población estaba constituida por los recién nacidos vivos prematuros de muy bajo peso al nacer hospitalizados en los servicios de Cuidados intensivos, Intermedios neonatales y Atención inmediata del Departamento de Neonatología del INMP, institución con categoría de Nivel III, durante 2018- 2021, con los siguientes criterios de inclusión: Expuestos: Prematuros de muy bajo peso al nacer que recibieron calostro durante el periodo de estudio, no expuestos: Prematuros de muy bajo peso al nacer que no lo recibieron durante el mismo periodo. Se excluyeron los pacientes con: historias clínicas y/o formatos de registro con datos incompletos con respecto a las variables en estudio o que no pudieron ser ubicados en el área de Estadística del INMP, pacientes nacidos fuera del hospital, prematuros con diagnóstico de hernia diafragmática, asfíxiados, atresia esofágica y malformaciones congénitas mayores. Para el cálculo muestral, se empleó la calculadora de tamaño muestral



GRANMO V.7.12, aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral; se incluyeron 231 prematuros de muy bajo peso al nacer en el grupo de expuestos y 231 en el de no expuestos: Recién nacidos vivos menores de 1500 g hospitalizados que no recibieron calostroterapia, para detectar un riesgo relativo mínimo de 0.3 y una tasa de enfermos en el grupo de no expuestos es del 0.1. Se utilizó la aproximación de POISSON. Para la selección de la cohorte, se utilizó un muestreo aleatorio simple y se empleó un generador de números aleatorizados de Excel 2016 a cada historia clínica de ambos grupos.

Variables e instrumento

Para cumplir con los objetivos del estudio, se consideró agrupar las variables en tres segmentos: Antecedentes obstétricos (número de gestaciones, preeclampsia y/o trastornos hipertensivos del embarazo, ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, infección urinaria, vulvovaginitis y hemorragia del tercer trimestre), características neonatales (sexo, peso, edad gestacional, nutrición enteral mínima dentro de los primeros 5 días de vida y administración de calostroterapia) y patologías neonatales (sepsis precoz, sepsis tardía, enterocolitis necrotizante, requerimiento de ventilación mecánica, días de ventilación mecánica, malformaciones congénitas, días de estancia hospitalaria y condición de egreso). Respecto a las variables cuantitativas sobre la administración de calostroterapia, se recolectó la edad de inicio del tratamiento, número de dosis en el primer, segundo y tercer días y volumen promedio de dosis en cada día. Se empleó una ficha como instrumento de recolección de datos de las historias clínicas seleccionadas en el muestreo.

Procedimientos

La información registrada en el instrumento fue ingresada en una base de datos conformada por una matriz estructurada en el programa Excel 2016 para verificar que no se presente algún error. Posteriormente, se exportó la base de datos completa al programa SPSS-22 para el análisis univariado y bivariado. Para el análisis multivariado, se ingresó los datos al programa STATA16.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas. Para las variables

cuantitativas, se determinaron medidas de tendencia central (promedio). Para variables cualitativas, se determinó frecuencias y porcentajes. El análisis bivariado determinó la asociación entre dichas variables y la administración de calostroterapia, se empleó un análisis inferencial para demostrar asociación entre variables cuantitativas, se empleó la prueba paramétrica T de Student, si los valores de las variables siguieron distribución normal; de lo contrario se aplicó una prueba no paramétrica U de Mann-Whitney. Para variables cualitativas, se utilizó la prueba Chi cuadrado y valor $p < 0.05$.

Para el análisis multivariado, se usaron las variables que presentaron una asociación significativa; se planteó tres modelos de estudio (modelo 1: enterocolitis necrotizante, modelo 2: requerimiento de ventilación mecánica y modelo 3: mortalidad). Para estudiar el grado de asociación de factores de protección del calostro en cada modelo, se determinó el riesgo relativo y sus respectivos intervalos de confianza (IC) al 95 %. Las variables estadísticamente significativas, en el análisis bivariado, fueron analizadas con regresión logística múltiple de tipo Poisson, indicando el riesgo relativo ajustado y sus respectivos intervalos de confianza al 95 %.

Consideraciones éticas

El presente trabajo empleó las consideraciones éticas de la declaración de Taipei para estudio con bases de datos en salud. Los resultados obtenidos serán únicamente empleados para el beneficio de la sociedad; se ha velado para protección de privacidad y confidencialidad de la información recolectada de las historias clínicas. La recopilación, almacenamiento e implementación de la información fue realizada únicamente por el equipo del presente estudio para verificar su transparencia y empleo únicamente con fines académicos. Además, cabe mencionar que la actual investigación fue revisada y aprobada por el Comité institucional de Ética en Investigación y la Unidad Funcional de Investigación del INMP.

RESULTADOS

Ingresaron al estudio 462 neonatos. Se realizó un análisis descriptivo del grupo de expuestos y no expuestos, para caracterizarlos y determinar frecuencias de cada variable. El 43.1 % de primigestas recibieron calostroterapia; en el grupo de no expuestos





56.9 % fueron primigestas, sin diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.063$). La presencia de preeclampsia y/o trastornos hipertensivos del embarazo sí mostró diferencia entre ambos grupos; 42.1% de recién nacidos con este antecedente recibieron calostroterapia ($p = 0.037$). Los antecedentes maternos de ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, infección urinaria y vulvovaginitis no mostraron diferencia significativa entre ambos grupos ($p > 0.05$). El antecedente de hemorragia del tercer trimestre sí mostró una diferencia significativa entre ambos grupos; se evidenció que 13.6 % con este antecedente recibió la terapia a diferencia de 86.4 % en los no expuestos ($p < 0.01$).

Respecto a las características neonatales; no se encontró diferencia significativa en el sexo en ambos grupos ($p=0.226$); sí se apreció diferencia significativa entre los pesos ($p=0.037$). 39.1% de neonatos con edad gestacional (EG) de 28 semanas o menor, 53.4% entre 29

a 32 semanas, y el 57.1% con EG mayor de 32 semanas recibieron calostroterapia (p valor: 0.008). Para culminar con las características neonatales, se evidenció asociación entre la nutrición enteral y la administración de calostroterapia (p valor < 0.01). El 60.1 % de recién nacidos que recibieron nutrición enteral temprana recibieron calostroterapia. Respecto a las patologías neonatales, sepsis precoz y sepsis tardía no mostraron asociación con la administración de calostroterapia ($p > 0.05$). En cambio, el desarrollo de enterocolitis necrotizante y el requerimiento de ventilación mecánica mostraron asociación con esta ($p = 0.002$ y 0.004, respectivamente). Los días de ventilación mecánica ni la presencia de malformaciones congénitas presentaron asociación significativa con la intervención ($p > 0.05$). Mientras que los días de estancia hospitalaria y condición de egreso sí presentaron asociación significativa con la administración de calostroterapia (ambos con $p < 0.01$). Fallecieron 76.7 % de los no expuestos (tabla 1).

Tabla 1. Asociación entre la administración de calostroterapia y características neonatales en prematuros de muy bajo peso al nacer en el INMP 2018-2021.

Características neonatales		Calostroterapia				Total	P valor
		Si	%	No	%		
Número de gestaciones	Primigesta	56	43.1	74	56.9	130	0.063
	Multigesta	175	52.7	157	47.3	332	
Preeclampsia y/o trastornos hipertensivos del embarazo	Si	53	42.1	73	57.9	126	0.037*
	No	178	53	158	47	336	
Ruptura prematura de membranas	>18 horas	50	48.5	53	51.5	103	0.709
	<18 horas	9	60	6	40	15	
	No	172	50	172	50	334	
Corioamnionitis	Si	30	49.2	31	50.8	61	0.891
	No	201	50.1	200	49.9	401	
Infección urinaria	Si	30	44.1	38	55.9	68	0.293
	No	201	51	193	49	394	
Vulvovaginitis	Si	4	44.4	5	55.6	9	0.736
	No	227	50.1	226	49.9	453	
Hemorragia del tercer trimestre	Si	3	13.6	19	86.4	22	0.000*
	No	228	51.8	212	48.2	440	

Sexo	Masculino	106	47.1	119	52.9	225	0.226
	Femenino	125	52.7	112	47.3	237	
Peso	<750 g	16	35.6	29	64.4	45	0.037*
	750 g -999 g	43	43	57	57	100	
	1000 g -1249 g	73	52.1	67	47.9	140	
	1250 g -1500 g	99	55.9	78	44.1	177	
Edad gestacional	≤28 s	54	39.1	84	60.9	138	0.008*
	29 s -32 s	117	53.4	102	46.6	219	
	>32s	60	57.1	45	42.9	105	
Nutrición enteral mínima dentro los primeros 5 días	Si	194	60.1	129	39.9	323	0.000*
	No	37	26.6	102	73.4	139	
Sepsis precoz	Si	140	47.9	152	52.1	292	0.247
	No	91	53.5	79	46.5	170	
Sepsis tardía	Si	116	47.7	127	52.3	243	0.305
	No	115	52.5	104	47.5	219	
Enterocolitis necrotizante	Si	4	18.2	18	81.8	22	0.002*
	No	227	51.6	213	48.4	440	
Ventilación mecánica	SI	145	45.5	174	54.5	319	0.004*
	NO	86	60.1	57	39.9	143	
Días de ventilación	1 a 3	43	43	57	57	100	0.812
	4 a 8	29	43.9	37	56.1	66	
	9 a 20	39	50.0	39.0	50.0	79	
	21 a 86	34	45.3	41.0	54.7	75	
Malformaciones congénitas	SI	24	45.3	29	54.7	53	0.465
	NO	207	50.6	202	49.4	409	
Estancia hospitalaria	1 a 21	25	21.6	91	78.4	116	0.000*
	22 a 39	71	60.7	46	39.3	117	
	40 a 55	65	55.6	52.0	44.4	117	
	56 a 219	70	62.5	42.0	37.5	112	
Condición de egreso	FALLECIDO	30	23.3	99	76.7	129	0.000*
	VIVO	201	60.4	132	39.6	333	

Fuente: INMP

Posteriormente, se realizó un análisis descriptivo de variables cuantitativas de los 231 neonatos que recibieron calostroterapia. El promedio de edad de inicio de calostroterapia fue 23.85 horas, con media de 22 horas, edad mínima 2 horas y máxima de 72 horas; 130 (56.3%) neonatos iniciaron calostroterapia antes de 24 horas de vida; 85 (36.8%), entre 24 a 48 horas, y 16 (6.9%), entre 48 a 72 horas.

El primer día de calostroterapia, los neonatos recibieron una media de 2.24 dosis; el volumen promedio fue 0.935 ml por dosis. El número mínimo de dosis fue 1 y máximo 12, y el volumen mínimo por dosis fue 0.1ml y máximo 3.8ml. El 66.7% (154) recibieron entre una a dos

dosis el 1.er día y 33.3% (77, más de dos dosis.

El segundo día, 104 bebés recibieron calostroterapia; el promedio de dosis fue 2.49 y volumen promedio 1.06 ml. Las dosis variaron entre una a ocho; el volumen mínimo fue 0.2 ml y máximo, 4 ml; 37 (35.6%) de los neonatos recibieron una dosis y 67 (64.4%), más de una. Solo 17 neonatos recibieron calostroterapia el 3.er día. El promedio de dosis fue 2.94 y volumen promedio fue 1.1 ml. 9 (52.9%) neonatos recibieron una a dos dosis, y ocho (47.1%), más de dos; cinco (29.4%) neonatos recibieron menos de 1 ml, mientras que 12 (70.6%) entre 1 ml a más (tabla 2). Cabe destacar que la ingesta de calostro no asoció ningún evento adverso al menor.

Tabla 2. Análisis descriptivo sobre administración de calostroterapia en prematuros de muy bajo peso al nacer en el INMP 2018-2021

Modo de administración de calostroterapia	Inicio n (%)	Primer día n (%)	Segundo día n (%)	Tercer día n (%)
Edad (horas de vida)				
<24h	130 (56.3%)			
24-48h	85 (36.8%)			
48-72h	16 (6.9%)			
Número de dosis				
1 a 2		154 (66.67%)	37 (35.6%)	9 (52.9%)
>2		77 (33.33%)	67 (64.4%)	8 (47.1%)
Volumen de dosis (ml)				
<1ml		52 (22.5%)	23 (22.1%)	5 (29.4%)
>1ml		179 (77.5%)	81 (77.9%)	12 (70.6%)

Fuente: INMP

Se diseñaron tres modelos de regresión: Modelo 1, que es enterocolitis necrotizante; modelo 2, requerimiento de ventilación mecánica y modelo 3, mortalidad, para calcular el riesgo que representa cada una de las variables y el modelo.

Modelo 1: La edad gestacional (< 28 semanas: RR:2.28, IC95%: 0.63-8.22 y 29 a 32: RR:0.72, IC95%: 0.02-25.75), número de dosis de calostroterapia en el 1.er día (RR:0.5,

IC95%: 0.072-3.482), nutrición enteral mínima (RR:1.15, IC95%: 0.459-2.871), sepsis precoz (RR: 1.979, IC95%: 0.744-5.269) y estancia hospitalaria (1 a 21 días: RR:1.24, IC95%: 0.13-11.41; 22 a 39 días: RR:0.27, IC95%: 0.04-1.62; 40 a 55 días: RR:0.55, IC95%: 0.1-3.01) no mostraron asociación significativa con aparición de enterocolitis necrotizante (NEC). El 22.2% de los neonatos con antecedente de vulvovaginitis materna presentaron NEC, lo cual aumenta el riesgo en 5.03

veces de NEC (IC95 %: 1.378-18.38). El 22.7 % de bebés con antecedente de hemorragia del tercer trimestre presentaron NEC; este antecedente aumenta en 5.882 el riesgo estudiado (IC95 % 2.39-14.476). Respecto al peso al nacer, se evidenció que presentar un peso menor a 750 gr aumenta significativamente el riesgo de NEC (RR:5.9, IC95 %: 1.7-20.44). El 1.73 % de neonatos que recibieron calostroterapia presentaron NEC; en cambio, 7.79 % de no expuestos presentaron dicha patología. Calostroterapia actúa como factor protector para el desarrollo de NEC (RR: 0.222, IC95 %: 0.076-0.647). Además, el iniciar tardíamente calostroterapia aumenta el riesgo de NEC (48 - 72 horas: RR:16.23, IC 95 %: 1.34-196.57). Entre las patologías neonatales reportadas, sepsis tardía (RR:18.926, IC 95 %:2.56-139.5) y requerimiento de ventilación mecánica (RR:9.414, IC95 %: 1.279-69.307) demostraron aumentar el riesgo estudiado. La estancia hospitalaria no se asoció a riesgo de la patología estudiada.

El modelo 2 evidenció que el antecedente de hemorragia del tercer trimestre (RR:1.126, IC95%: 0.89-1.424) y edad de inicio de calostroterapia (24 a 48 horas: RR:1.19, IC 95 %: 0.96-1.48 y 48 a 72 horas: RR: 0.84, IC 95 %: 0.39-1.83) no mostraron asociación significativa con el requerimiento de ventilación mecánica (VM). Se evidenció que un menor peso aumenta significativamente el riesgo de este requerimiento (menor a 750 g: RR:1.74, IC95%: 1.34-2.26; 750 a 999 g: RR: 1.91, IC 95 %: 1.6-2.27; 1000 y 1249 g: RR: 1.5, IC 95 %: 1.24-1.81). A menor edad gestacional, hay mayor riesgo de requerir ventilación mecánica (menor de 28 semanas: RR: 2.32, IC 95 %: 1.89-2.84; 29 a 32 semanas: RR:1.88, IC 95 %: 1.5-2.34).

Calostroterapia actúa como factor protector para dicho requerimiento (RR: 0.833, IC 95 %: 0.736-0.943), El 62.77 % de neonatos que recibieron calostroterapia requirieron VM, mientras que 75.32 % de los no expuestos requirieron VM. Además, a mayor número de dosis el 1.er día, disminuye el riesgo de VM (RR:0.88, IC 95 %:0.674-0.993). Otro factor protector fue nutrición

enteral mínima (NEM) dentro de los primeros cinco días (RR:0.806, IC 95 %:0.718-0.906).

Entre las patologías neonatales, sepsis precoz (RR:1.275, IC 95 %:1.106-1.47), sepsis tardía (RR:1.345, IC 95 %:1.181-1.531) y NEC (RR:1.409, IC 95 %:1.26-1.576) demostraron aumentar el riesgo significativamente de requerir VM. La estancia hospitalaria menor a 56 días actúa como factor protector respecto a la necesidad de VM (1 a 21 días: RR:0.84, IC 95 %:0.74-0.95; 22 a 39 días: RR:0.53, IC 95 %:0.4-0.64; 40 a 55 días: RR:0.67, IC 95 %:0.58 a 0.78). En el modelo 3, se muestra que el antecedente de vulvovaginitis (RR:1.611, IC 95 %: 0.764-3.395), número de dosis de calostroterapia en el 1.er día (RR:1.643, IC 95 %: 0.738-3.658), sepsis tardía (RR: 0.834, IC 95 %: 0.662 a 1.118) no mostraron asociación con el tipo de egreso. El 68.2 % de neonatos con antecedente de HTT fallecieron; dicho factor aumenta 2.437 veces el riesgo de fallecer (IC 95 % 1.899-3.647). Se evidenció que presentar un menor peso aumenta significativamente el riesgo de mortalidad neonatal (menor a 750 g: RR:8.66, IC 95 %: 5.48-13.7; entre 750 a 999 g: RR: 6.14, IC 95 %: 3.93-9.59; entre 1000 y 1249 g: RR: 2.45, IC 95 %: 1.36-4.43). El 56.5 % de los recién nacidos con EG menor a 28 semanas fallecieron; este grupo presentó 4.94 mayor riesgo de fallecer comparado con los mayores de 32 semanas (IC 95 % 3.17-7.69).

El 12.98 % de neonatos que recibieron calostroterapia fallecieron; actúa como factor protector para la condición de egreso (RR: 0.303, IC 95 %: 0.21-0.44). Además, el iniciarla tardíamente aumenta el riesgo de fallecer (24 a 48 horas: RR:3.06, IC 95 %: 1.43-6.57). Otro factor protector es la NEM dentro de los primeros cinco días (RR: 0.255, IC 95 %: 0.19-0.343). La sepsis precoz (RR:1.5, IC 95 %:1.08-2.1), enterocolitis necrotizante (RR:2.435, IC 95 %:1.71-3.465) y ventilación mecánica (RR:3.166, IC 95 %: 1.949-5.19) demostraron aumentar el riesgo a fallecer. Estar hospitalizado entre 1 a 21 días aumenta en 11.95 el riesgo de fallecer en comparación a 56 a 219 días (IC 95 %: 7.89-18.11) (tabla 3).



Tabla 3. Análisis bivariado entre la administración de calostroterapia y enterocolitis necrotizante (modelo 1) ventilación mecánica (modelo 2) y mortalidad (modelo 3) en prematuros de muy bajo peso al nacer en el INMP 2018-2021.

	MODELO 1						MODELO 2						MODELO 3									
	ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE			VENTILACION MECÁNICA			MORTALIDAD			ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE			VENTILACION MECÁNICA			MORTALIDAD						
	SI	%	NO	%	TOTAL	RR	IC 95%	SI	%	NO	%	TOTAL	RR	IC 95%	SI	%	NO	%	TOTAL	RR	IC 95%	
RECIBIO CALOSTROTERAPIA																						
SI	4	1.7	227	98.3	231	0.2	0.1-0.6	154	62.8	86	37.2	231	0.8	0.7-0.9	30	13	201	87	231	0.3	0.2-0.4	
NO	18	7.8	213	92.2	231			174	75.3	57	24.7	231			99	42.9	132	57.1	231			
VULVOVAGINITIS																						
SI	2	22.2	7	77.8	9	5.0	1.4-18.4	9	100	0	0	9			4	44.4	5	55.6	9	1.6	0.8-3.4	
NO	20	4.4	433	95.6	453			310	68.4	143	31.6	453			125	27.6	328	72.4	453			
HEMORRAGIA DEL TERCER TRIMESTRE																						
SI	5	22.7	17	77.3	22	5.9	2.4-14.5	17	77.3	5	22.7	22	1.1	0.9-1.4	15	68.2	7	31.8	22	2.4	1.9-3.6	
NO	17	3.9	423	96.1	440			302	68.6	138	31.4	440			114	25.9	326	74.1	440			
PESO																						
<750	6	13.3	39	866.7	45	5.9	1.7-20.4	38	84.4	7	15.6	45	1.7	1.3-2.3	33	73.3	12	26.7	45	8.7	5.5-13.7	
750-999	8	8	92	92	100	3.5	1.0-12.6	93	93	7	7	100	1.9	1.6-2.3	52	52	48	48	100	6.1	3.9-9.6	
1000-1249	4	2.9	136	97.1	140	1.3	0.0-1.98	102	72.9	38	27.1	140	1.5	1.2-1.8	29	20.7	111	79.3	140	2.5	1.4-4.4	
1250-1500	4	2.3	173	97.7	177			86	48.6	91	51.4	177			15	8.5	162	91.5	177			
EDAD GESTACIONAL																						
29-32	12	8.7	126	91.3	138	2.3	0.6-8.2	122	88.4	16	11.6	138	2.3	1.9-2.8	78	56.5	60	43.5	138	4.9	3.2-7.7	
>32	6	2.7	213	97.3	219	0.7	0.0-25.8	157	71.7	62	28.3	219	1.9	1.5-2.3	39	17.8	180	82.2	219	1.6	0.8-3.0	
EDAD INICIO CALOSTROTERAPIA																						
<24H	4	3.8	101	96.2	105			40	38.1	65	61.9	105			12	11.4	93	88.6	105			
24-48H	1	0.8	129	99.2	130			77	59.2	53	40.8	130			9	6.9	121	93.1	130			
48-72H	1	1.2	84	98.8	85	1.5	0.2-11.1	60	70.6	25	29.4	85	1.2	1.0-1.5	18	21.2	67	78.8	85	3.1	1.4-6.6	
	2	12.5	14	87.5	16	16.2	1.3-196.6	8	50	8	50	16	0.8	0.4-1.8	3	18.8	13	81.3	16	2.7	0.5-15.0	

NÚMERO DE DOSIS EN 1. ^{ER} DÍA																					
1 a 2	2	1.3	152	98.7	154	0.5	0.1-3.5	90	58.4	64	41.6	154	0.8	0.7-1.0	23	14.9	131	85.1	154	1.6	0.7-3.7
>2	2	2.6	75	97.4	77			55	71.4	22	28.6	77			7	9.1	70	90.9	77		
NUTRICIÓN ENTERAL MÍNIMA																					
DENTRO LOS PRIMEROS 5 DÍAS																					
SÍ	16	5	307	95	323	1.2	0.5-2.9	208	64.4	115	35.6	323	0.8	0.7-0.9	48	14.9	275	85.1	323	0.3	0.2-0.3
NO	6	4.3	133	95.7	139			111	79.9	28	20.1	139			81	58.3	58	41.7	139		
SEPSIS PRECOZ																					
SÍ	17	5.8	275	94.2	292	2	0.7-5.3	219	75	73	25	292	1.3	1.1-1.5	93	31.8	199	68.2	292	1.5	1.1-2.1
NO	5	2.9	165	97.1	170			100	58.8	70	41.2	170			36	21.2	134	78.8	170		
SEPSIS TARDÍA																					
SÍ	21	8.6	222	91.4	243	18.9	2.6-139.5	191	78.6	52	21.4	243	1.3	1.2-1.5	62	25.5	181	74.5	243	0.8	0.7-1.1
NO	1	0.5	218	99.5	219			128	58.4	91	41.6	219			67	30.6	152	69.4	219		
ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE																					
SÍ								21	95.5	1	4.5	22	1.4	1.3-1.6	14	63.6	8	36.4	22	2.4	1.7-3.5
NO								298	67.7	142	32.3	440			115	26.1	325	73.9	440		
VENTILACIÓN MECÁNICA																					
SÍ	21	6.6	298	93.4	319	9.4	1.3-69.3								113	35.4	206	64.6	319	3.2	1.9-5.19
NO	1	0.7	142	99.3	143										16	11.2	127	88.8	143		
ESTANCIA HOSPITALARIA																					
1 a 21	9	7.8	107	92.2	116	1.2	0.1-11.4	89	76.7	27	23.3	116	0.8	0.7-0.95	99	85.3	17	14.7	116	12.0	7.9-18.1
22 a 39	2	1.7	115	98.3	117	0.3	0.0-1.6	57	48.7	60	51.3	117	0.5	0.4-0.6	14	12	103	88	117	1.7	0.6-4.6
40 a 55	4	3.4	113	96.6	117	0.6	0.1-3.0	71	60.7	46	39.3	117	0.7	0.6-0.8	6.8	109	93.2	117	1.0	0.6-1.5	
56 a 219	7	6.3	105	93.8	112			102	91.1	10	8.9	112			8	7.1	104	92.9	112		

Fuente: INMP



Posteriormente, realizamos el análisis multivariado. En el 1.er modelo, se midió la asociación entre calostroterapia y presencia de NEC. Se evidenció que el antecedente de vulvovaginitis, peso al nacer y requerimiento de ventilación mecánica no mostraron asociación significativa con la presencia de NEC, mientras que calostroterapia (RRa: 0.304, IC 95 %: 0.099-0.91) actúa como efecto protector con respecto a dicha patología. Por otro lado, el antecedente de hemorragia en el tercer trimestre (RRa: 3.496, IC 95 %: 1.19-10.31) y sepsis tardía (RRa: 14.416, IC 95 %: 1.93-109.07) aumentan el riesgo de presentar NEC. En el 2.o modelo, se analizó la asociación entre calostroterapia y el uso de ventilación mecánica. Se demostró que recibir calostroterapia, el peso al nacer, nutrición enteral, sepsis precoz, sepsis tardía ni días de estancia

hospitalaria no mostraron asociación con el requerimiento de ventilación mecánica. La edad gestacional ≤ 28 semanas y entre 29 a 32 semanas mostraron aumentar el riesgo de requerir VM (RRa: 1.599, IC 95 %: 1.03-2.49 y RRa: 1.589, IC 95 %: 1.1-2.3, respectivamente).

El 3.er modelo tuvo como objetivo medir la asociación entre recibir calostroterapia y fallecer; se evidenció que el peso al nacer, edad gestacional, sepsis precoz y requerimiento de ventilación mecánica no mostraron una asociación significativa con la mortalidad, mientras que recibir calostroterapia (RRa: 0.495, IC 95 %: 0.32-0.76) y recibir nutrición enteral (RRa: 0.458, IC 95 %: 0.31-0.68) actúan como efecto protector con respecto a la mortalidad (tabla 4).

Tabla 4. Análisis multivariado en modelo 1, 2 y 3 en prematuros de muy bajo peso al nacer en el INMP 2018-2021.

Variables	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	Enterocolitis Necrotizante RR ajustado	IC 95%		Ventilación mecánica RR ajustado	IC 95%		Mortalidad RR ajustado	IC 95%	
Recibió Calostroterapia	0.297	0.1	0.91	0.919	0.72	1.17	0.495	0.32	0.76
Vulvovaginitis	4.112	0.88	19.25						
Hemorragia del tercer trimestre	3.496	1.19	10.31						
Peso									
≤ 750 g	2.537	0.69	9.29	1.154	0.71	1.88	3.527	1.62	7.68
750-999 g	1.793	0.5	6.46	1.331	0.92	1.93	3.275	1.62	6.63
1000-1249 g	0.855	0.21	3.45	1.230	0.9	1.69	1.877	0.97	3.63
Edad Gestacional									
≤ 28 semanas				1.599	1.03	2.49	1.263	0.58	2.73
29-32 semanas				1.589	1.1	2.3	0.895	0.44	1.80
Nutrición Enteral Mínima Dentro Los Primeros 5 Días				0.914	0.7	1.2	0.458	0.31	0.68
Sepsis Precoz				1.136	0.89	1.45	1.015	0.67	1.53
Sepsis Tardía	14.525	1.93	109.07	1.154	0.9	1.47			
Enterocolitis Necrotizante				1.16	0.73	1.85			
Ventilación Mecánica	3.096	0.38	25.11				1.736	0.98	3.07
Estancia Hospitalaria									
1-21 Días				0.877	0.62	1.23			
22-39 Días				0.753	0.52	1.08			
40-55 Días				0.776	0.56	1.08			

Fuente: INMP





DISCUSIÓN

De los 462 neonatos menores de 1500 g al nacer, que participaron en el estudio, 231 recibieron calostroterapia en sus primeros días de vida, aún, cuando la prematuridad extrema va de la mano con elevada comorbilidad asociada, dada su alta vulnerabilidad en estricta relación inversa entre peso y edad gestacional, lo cual se ve agravado aún más con la repercusión de la patología materna asociada⁽¹⁴⁻¹⁶⁾; dentro las estrategias protectoras demostradas con evidencia científica, se encuentra el uso de calostroterapia. Los oligosacáridos presentes en el calostro favorecen la inmunidad sobretodo la intestinal, modulan las células inmunitarias linfocitos T helper 1/T helper 2, actúa sobre receptores de reconocimiento de patógenos, poseen actividad bifidogénica específica y reducen el crecimiento de microorganismos patógenos, además de muchas otras moléculas, células vivas e inclusive gérmenes que tienen un efector protector en el neonato⁽⁷⁾.

Como resultado del análisis multivariado, se encontró que calostroterapia actúa como un efecto protector para el desarrollo de NEC (estadío Bell 2 o 3) (RR: 0.222, IC 95 %: 0.076-0.647), en concordancia con los hallazgos encontrados por OuYang et al., quienes, en su ensayo controlado aleatorizado, encontraron 2.36 % de incidencia de NEC en el grupo que recibió la terapia frente a 10.4 % que recibió placebo, (RR:0.23, IC 95 % 0.06-0.84)⁽¹³⁾; Zhen Yan Fu et al., en su metanálisis, incluyeron 16 estudios con una población de 1736 neonatos y evidenciaron que la incidencia de enterocolitis necrotizante en el grupo de intervención fue menor que en el grupo control; la diferencia fue estadísticamente significativa [RR = 0,56, IC del 95 % (0,38, 0,84), Z = 2,86, P = 0,004]⁽¹⁷⁾, al igual que otros autores⁽¹⁸⁾.

Sin embargo, otros autores no encontraron tal asociación como Tao et al., quien, en su metanálisis, no encontró significación estadística en términos de incidencia de NEC (RR = 0,59, IC 95 % = 0,33-1,06, p = 0,08)⁽¹⁹⁾ o Panchal et al, quienes reunieron 05 ECA y no encontraron diferencias significativas en la aparición de NEC (RR:0,83; IC del 95 %: 0,39; 1,75; P = 0,62)⁽³⁾, así como otros reportes^(8,20,21). La diferencia en el efecto podría deberse a la disimilitud en relación con el momento de inicio de calostroterapia, las dosis administradas por día, la cantidad de esta y el número total de días de

intervención, el inicio temprano y el mayor número de veces mejora el efecto protector.

En relación a la mortalidad, el 13% de neonatos que recibieron calostroterapia fallecieron y 42.8 % de los no expuestos, en el análisis multivariado, observamos el efecto protector de calostroterapia (RRajustado: 0.494, IC95%: 0.32-0.76); nuestro trabajo concuerda con los resultados de Bashir et al., un estudio prospectivo [OR: 0,11 (0,03-0,40)]⁽²²⁾; los de Zhen Yan Fu, en su metanálisis, empleó 10 estudios, en el que mostraron que el grupo de intervención tuvo una menor incidencia de muerte que el grupo de control, y la diferencia fue estadísticamente significativa [RR = 0,71, IC del 95 % (0,53, 0,94), Z = 2,38, P = 0,02]⁽¹⁷⁾ y el de Martins, quienes determinaron que el riesgo relativo ajustado (RR) fue de 0,26 (IC 95 % = 0,07-0,67; p = 0,00), la reducción del riesgo relativo (RRR) del 35 % (IC 95 % = 0,33-0,93), el riesgo absoluto para el grupo de tratamiento de 37,9 % y grupo control de 58,3 %, y reducción absoluta del riesgo (RRA) de 20,4 % (IC 95% = 0,19-0,54)⁽²³⁾.

En contraparte, otros autores no encontraron dicha asociación, sobre todo si se relaciona la intervención con el inicio tardío de la calostroterapia mayor de 48 horas de vida^(3,8,19). Para conseguir el mayor efecto benéfico proporcionado por el calostro, existe gran controversia en el número de días necesarios; en nuestro estudio, los neonatos lo recibieron tres días, una media de 2.24 dosis; el volumen promedio fue 0.935 ml por dosis, existen reportes de hasta 8 a 10 días, sin haber un consenso al respecto, dado que, por lo general, al tercer día la mayoría de pacientes ya recibe nutrición enteral mínima.

En nuestro estudio, no encontramos asociación significativa con sepsis neonatal tanto precoz como tardía, en coherencia con lo descrito por otros autores⁽²⁴⁻²⁶⁾; a diferencia de lo descrito por Lee et al., la sepsis ocurrida en el grupo con calostroterapia fue menor que en el grupo control (50 % vs. 92 %, p=0.03)⁽²⁷⁾. Kumar et al., en su metanálisis, incluyeron 17 ECA encontraron que la intervención redujo significativamente la incidencia de sepsis (RR = 0,72; IC 95 %, 0,56-0,92)⁽²⁰⁾, así como otros autores^(3,13,17,19,21,23). Al parecer, los investigadores que encuentran dicha asociación, por lo general, consideran más de cinco días continuos de calostroterapia; por lo tanto, la permanencia de calostroterapia tendría influencia para este efecto





protector. Tampoco encontramos asociación significativa con los días en ventilación mecánica, similar a lo encontrado por Alvarez et al ⁽²¹⁾; en cuanto a la estancia hospitalaria, a diferencia de lo reportado por Tao et al., quienes señalan que en los neonatos que recibieron calostro tuvieron menor estancia hospitalaria (DM = -10,38, IC 95 % = -18,47-2,29, p = 0,01) ⁽¹⁹⁾, otros autores encontraron también la asociación a favor de la intervención ⁽²⁸⁾, así como lo opuesto ⁽²⁹⁾; nosotros encontramos diferencia significativa, sin embargo, mayor estancia en los casos, probablemente, debido a la alta tasa de mortalidad en

los no expuestos. El presente estudio presenta como limitaciones principales la ejecución en una sola institución, lo cual dificulta la extrapolación de los hallazgos a otras realidades, además de ser un trabajo retrospectivo.

CONCLUSIÓN

La administración de calostro orofaríngeo es un procedimiento sencillo y seguro, En el presente estudio, se demostró que actúa como factor protector para la enterocolitis necrotizante y mortalidad en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer.

Contribuciones de autoría: Carmen Rosa Dávila Aliaga conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó el borrador inicial, la versión final y la revisó. Jean Pierre Eduardo De la Cruz Davila conceptualizó, condujo la investigación, recolectó los datos, los analizó, redactó el borrador inicial y la revisó. Brendy Zenia Yancan Riva conceptualizó, condujo la investigación, recolectó los datos, los analizó, redactó el borrador inicial, la versión final y la revisó. Carmen Rita Villanueva Medina conceptualizó, diseñó la metodología, condujo la investigación, analizó los datos, redactó el borrador inicial, la versión final y la revisó. Leidy Melody Villalobos Paz conceptualizó, diseñó la metodología,

condujo la investigación, analizó los datos, redactó el borrador inicial, la versión final y la revisó. Zulema Frida León Mauricio conceptualizó, condujo la investigación, recolectó los datos, los analizó, redactó el borrador inicial, la versión final y la revisó.

Financiamiento: Esta investigación no recibió ningún tipo de financiamiento.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Recibido: 12 de Junio, 2024.

Aprobado: 19 de Setiembre, 2024.

Correspondencia: Carmen Rosa Dávila Aliaga.

Dirección: Jr. Belgrano 372- Pueblo Libre, Lima, Perú.

Teléfono: 999042084

Correo electrónico: davilacarmen@hotmail.com.

REFERENCIAS

- Guevara Ríos E. La prematuridad: Un problema de salud pública. Rev Peru Investig Matern Perinat 2022; 12(1): 7-8 DOI <https://doi.org/10.33421/inmp.2022334>
- Panchal, H., G. Athalye-Jape, and S. Patole, Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Adv Nutr. 2019. 10(6): p. 1152-1162. DOI: [10.1093/advances/nmz033](https://doi.org/10.1093/advances/nmz033).
- Perin J, Mulick A, Yeung D, Villavicencio F, Lopez G, Strong KL, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-19: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. Lancet Child Adolesc Health. 2022;6(2):106-15. doi:10.1016/S2352-4642(21)00311-4.
- MINSa. Repositorio Único Nacional de Información en Salud (REUNIS) (Consulta 25 de marzo del 2024). Registro Certificado de nacido vivo. Características del recién nacido. https://www.minsa.gob.pe/reunis/data/tablero_cnv.asp
- MINSa. Centro nacional de Epidemiología, prevención y control de enfermedades CDC (Consulta 29 de marzo 2024). Sala virtual de muerte fetal y neonatal. <https://www.dge.gob.pe/dashmnp/>
- Oficina de epidemiología y Salud ambiental - INMP. (2023). Boletín Epidemiológico semana 01al 52. Boletín Epidemiológico. (Consulta 29 de marzo 2024) <https://www.inmp.gob.pe/institucional/boletin-epidemiologico/1421335605>
- Garofoli, F.; Civardi, E.; Pisoni, C.; Angelini, M.; Ghirardello, S. Anti-Inflammatory and Anti-Allergic Properties of Colostrum from Mothers of Full-Term and Preterm Babies: The Importance of Maternal Lactation in the First Days. Nutrients 2023, 15, 4249. <https://doi.org/10.3390/nu15194249>
- Sudeep, K.C., Kumar, J., Ray, S. et al. Oral Aplicación oral de calostro y leche materna a lactantes prematuros: un ensayo aleatorizado y 21 controlado. Indian 89, 579-586 (2022). <https://doi.org/10.1007/s12098-021-03982-4>
- Romero-Maldonado S, Soriano-Becerril DM, García-May PK, ReyesMuñoz E, Muñoz-Ortiz EG, Carrera-Muñoz S, Granados-Cepeda ML, 22 Cardona-Pérez JA, Castro-Millán E, Segura-Cervantes E, Ceballos G, Montoya-Estrada A Efecto de la administración orofaríngea de calostro en recién nacidos prematuros ≤32 semanas de gestación sobre la respuesta inmune y la morbilidad neonatal: un ensayo clínico aleatorizado doble ciego. Front Pediatr. 2022 Jul 8;10:891491. doi: 10.3389/fped.2022.891491. PMID: 35874579; PMCID: PMC9304973.
- Gregory KE, Walker WA. Immunologic Factors in Human Milk and Disease Prevention in the Preterm Infant. Curr Pediatr Rep 2013;1(4):doi:10.1007/s40124-013-0028-2
- Moreno J, Sanchez B, Serrano L, Martin E, Diaz J, Pena M, et al. Mejora de la respuesta inmunitaria a través de la administración de calostro por vía orofaríngea en recién nacidos prematuros; 2019, Mar. 30(2): 234-241. Doi: 10.1111/pai.13008 Epub 2018 Dec 13. PMID: 30444546.eal%20colostrum.



12. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the Use of Human Milk During and After the NICU Stay. *Clin Perinatol* 2010;37:217-45.
13. 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 \leq 32 weeks: a pilot single-center randomized controlled trial. *Int Breastfeed J* [Internet]. 21 de agosto de 2021 [citado 25 de mayo de 2023];16:59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8379587/>
14. Huo M, Liu C, Mei H, Zhang Y, Liu C, Song D, et al. Efecto de la intervención de la administración orofaríngea de calostro en recién nacidos prematuros: un metanálisis. *Pediatra frontal*. 2022;10:895375.
15. Aggarwal R, Plakkal N, Bhat V. ¿La administración orofaríngea de calostro reduce la morbilidad y la mortalidad en recién nacidos muy prematuros? Un ensayo controlado aleatorio de grupos paralelos. *J Pediatr Salud Infantil*. 2021;57:1467-72.
16. De La Cruz Davila JPE, Munares Garcia OF. Asociación entre morbilidad materna extrema y sepsis en neonatos atendidos en el Instituto Nacional materno Perinatal, Lima 2016-2019. *Rev Peru Investig Matern Perinat*. 2021;10(2): 24-34 DOI <https://doi.org/10.33421/inmp.2021227>
17. Fu ZY, Huang C, Lei L, et al. The effect of oropharyngeal colostrum administration on the clinical outcomes of premature infants: A meta-analysis. *Int J Nurs Stud*. 2023;144:104527. doi:10.1016/j.ijnurstu.2023.104527
18. Sanchez, V., & Cisneros, L. (2020). FACTORES DE RIESGO DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN RECIÉN NACIDOS MUY PREMATUROS, HOSPITAL VÍCTOR LAZARTE ECHEGARAY. *Revista peruana de pediatría*, 72, 59.
19. 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* [Internet]. 2020 [citado 25 de mayo de 2023];74(8):1122-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7222151/>
20. Kumar J, Meena J, Ranjan A, Kumar P. Oropharyngeal application of colostrum or mother's own milk in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev*. 2023;81(10):1254-1266. doi:10.1093/nutrit/nuad002
21. Slouha E, Anderson ZS, Ankrah NMN, Kallou AE, Gorantla VR. Colostrum and Preterm Babies: A Systematic Review. *Cureus*. 2023;15(7):e42021. Published 2023 Jul 17. doi:10.7759/cureus.42021
22. Bashir T, Reddy KV, Kiran S, Murki S, Kulkarni D, Dinesh P. Effect of colostrum given within the 12 hours after birth on feeding outcome, morbidity and mortality in very low birth weight infants: a prospective cohort study. *Sudan J Paediatr* [Internet]. 2019 [citado 25 de mayo de 2023];19(1):19-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6589796/>
23. Martín E, Díaz J, Peña M, Serrano L, Moreno J, Sánchez-Martínez B, et al. Oropharyngeal Colostrum Positively Modulates the Inflammatory Response in Preterm Neonates. *Nutrients* [Internet]. 5 de febrero de 2020 [citado 6 de mayo de 2023];12(2):413. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32033312/>
24. Maraboli Aguilera M, Lavanderos Bustamante G, León Martínez C, Zúñiga Ulloa M, Mena Nannig P. Evaluación de un protocolo de calostro para prematuros de muy bajo peso de nacimiento [Colostrum protocol evaluation for very low birth weight preterm infants]. *Andes Pediatr*. 2022;93(3):343-350. doi:10.32641/andespediatr.v93i3.3870
25. Abd-Elgawad M, Eldeglia H, Khashaba M, Nasef N. Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* [Internet]. enero de 2020 [citado 6 de mayo de 2023];44(1):92-104. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31062377/>
26. Snyder R, Herdt A, Mejias-Cepeda N, Ladino J, Crowley K, Levy P. Early provision of oropharyngeal colostrum leads to sustained breast milk feedings in preterm infants. *Pediatr Neonatol* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 25 de mayo de 2023];58(6):534-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28550982/>
27. Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, et al. Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT. *Pediatrics* [Internet]. 1 de febrero de 2015 [citado 25 de mayo de 2023];135(2):e357-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2004>
28. Romano-Keeler J, Azcarate-Peril MA, Weitkamp JH, Slaughter JC, McDonald WH, Meng S, et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu. *J Perinatol* [Internet]. enero de 2017 [citado 25 de mayo de 2023];37(1):36-41. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jp2016161>
29. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 7 de septiembre de 2018 [citado 25 de mayo de 2023];2018(9):CD011921. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6513592/>