



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

*“Impacto de la calostroterapia, leche humana y probióticos tempranos en
menores de 1500 gramos”*

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE NEONATOLOGIA

Presenta:

Nombre: Schiaffini Salgado Mirna

Residente Neonatología

Asesor de Tesis:

Dr. Ary Pérez Jaramillo

Médico Pediatra – Neonatólogo.

Asesor Metodológico:

Dra. Lorena Padilla Martínez

Maestra en ciencias médicas e investigación



Puebla Pue. Enero, 2022.

Contenido

AUTORIZACION DE TESIS	2
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	4
ANTECEDENTES GENERALES.....	5
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	6
JUSTIFICACIÓN:	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
OBJETIVOS	13
OBJETIVO GENERAL:.....	13
ESPECÍFICOS:	13
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS.....	18
CORRELACIONES:	30
DISCUSIÓN	31
CONCLUSIONES.....	35
FORTALEZAS Y DEBILIDADES	36
ASPECTOS ÉTICOS	37
ANEXOS	38
BIBLIOGRAFÍA	39

**SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección del Dr. Ary Pérez Jaramillo y la Dra. Lorena Padilla Martínez, con el título: “Impacto de la calostroterapia, leche humana y probióticos tempranos en menores de 1500 gramos”, estudio Observacional, Transversal, Comparativo. Prospectivo y Homodémico; se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer Puebla en un periodo comprendido entre Mayo del 2020 a Mayo del 2021 de la Dra. Mirna Schiaffini Salgado. Hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y metodológico por lo que autorizamos su impresión.

Dr. Ary Pérez Jaramillo

Asesor Experto

Médico Pediatra-Neonatólogo

Dra. Lorena Padilla Martínez

Asesor Metodológico

Maestra en Ciencias Médicas

Bióloga Martha de Lourdes

Hurtado Hernández

Coordinadora de Investigación

Dr. Eric Alejandro Varela Gutiérrez

Jefe de Enseñanza e Investigación

RESUMEN

“IMPACTO DE LA CALOSTROTERAPIA, LECHE HUMANA Y PROBIÓTICOS TEMPRANOS EN MENORES DE 1500 GRAMOS”

Hospital de la Mujer Puebla.

Schiaffini Salgado Mirna skiafini21@hotmail.com; Pérez Jaramillo Ary; Padilla Martínez Lorena.

Introducción: En la última década se han producido cambios importantes en la nutrición del prematuro, especialmente el de extremo bajo peso. Las intervenciones con nutrición precoz y calostroterapia han documentado reducir la restricción del crecimiento y mejorar crecimiento craneano, peso y neurodesarrollo. El crecimiento posnatal también está afectado por enfermedades como: displasia broncopulmonar, enterocolitis y sepsis, situaciones que pueden mejorar con protocolos de manejo y vigilancia nutricional precoz.

Objetivo: Analizar el impacto de la calostroterapia, leche humana y probióticos tempranos en menores de 1500 gramos del Hospital de la Mujer de Puebla.

Material y Métodos: Estudio Observacional, Transversal, Comparativo. Prospectivo y Homodémico; se llevó a cabo durante un año, el análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25.

Resultados: En el 2020 nacieron 1142 prematuros; de estos se seleccionaron a los menores de 1500 gr; de los cuales 74 formaron parte de nuestro estudio, dividiéndose en tres grupos de acuerdo con la alimentación recibida y calostroterapia. Comparamos el grupo de calostro contra el alimentado con sucedáneo + probióticos, observando que iniciaron la succión 9 días antes, la vía enteral se completa 3 días antes, existiendo una disminución en la necesidad de ventilación mecánica del 25%, de displasia en 12.8%; así como reducción de la incidencia de neumonía asociada a cuidados de la salud en un 21.7%. El grupo de calostroterapia también mostró un descenso en el requerimiento de oxígeno, 2 semanas antes que los otros dos grupos de estudio, mostrando también disminución en la estancia intrahospitalaria en un promedio de 17 días.

Conclusiones: Nuestro estudio demostró que el calostro y el inicio de la vía enteral precoz, disminuyen la incidencia de las principales patologías de la prematuridad y estancia hospitalaria, observando un efecto positivo en el grupo de probióticos con respecto a los pacientes que no fueron tratados con este.

Palabras Clave: Calostroterapia, alimentación, probióticos, prematuro, 1500gr.

INTRODUCCIÓN

En la última década se han producido cambios importantes en la nutrición del prematuro, especialmente en el prematuro extremo.

Las intervenciones con nutrición precoz y mayor aporte de proteínas han documentado: reducción de la restricción del crecimiento, mejor crecimiento craneano, mejor talla y mejor desarrollo evaluado a los 2 y a los 5 años (1)(2). Si bien el crecimiento posnatal también está afectado por la morbilidad, especialmente la displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis y sepsis, el crecimiento puede mejorar con protocolos de manejo y vigilancia nutricional (1). El tiempo para iniciar la alimentación enteral y el avance de los volúmenes de alimento siguen sin resolverse, debido al temor a la predisposición a la enterocolitis necrotizante (NEC) en este tipo de pacientes (3). Sin embargo son cada vez más los estudios y la tendencia de la práctica clínica hacia el desarrollo de prácticas médicas que establezcan una vía enteral temprana y uso de probióticos, con el fin de disminuir así los riesgos de sepsis, enterocolitis y la morbimortalidad que acompaña a estas patologías, no olvidando mencionar que el neurodesarrollo está íntimamente ligado al mejor cuidado nutricional (4).

Así que el inicio de nutrición enteral con leche humana y probióticos tempranos no solo se reflejará en el crecimiento ponderal, días de estancia y comorbilidades propias de las unidades de cuidados intensivos neonatales, sino que también repercutirá en el desarrollo neurológico. Por lo que lejos de ser un tema en el cual se disminuyan las principales comorbilidades en los prematuros, es una práctica que de hacerse rutinaria impactaría a largo plazo en la calidad de vida de los prematuros.

ANTECEDENTES GENERALES

El intestino es el órgano inmune más grande y activo del cuerpo; está involucrado en importantes funciones endocrinas y exocrinas; abarca también el tejido neural equivalente al de toda la medula espinal. En el recién nacido de término estos procesos están integrados; no así en el recién nacido pretérmino.

Los recién nacidos prematuros tienen una velocidad de crecimiento acelerada, por tanto, la tasa metabólica estará de igual manera incrementada y más cuando se agrega a esto las enfermedades asociadas a la prematurez; es por todo esto que las necesidades nutricias en este grupo de edad son muy diferentes (5).

Actualmente existen múltiples autores que han referido que la principal causa de inmunodeficiencias (específicamente las adquiridas) es la exposición a las fórmulas artificiales. Conscientes de ello y de las ventajas adicionales que tiene la alimentación con leche materna para los niños y en especial aquellos que son prematuros, los profesionales que trabajan en las unidades neonatales intentan fomentar las prácticas que apoyan la lactancia materna.

Por otro lado, cada vez hay más evidencia de que el adecuado crecimiento de los niños prematuros tras el nacimiento se relaciona con un mejor desarrollo neurológico. Sin embargo, es bien sabido que la leche materna no cubre todas las necesidades nutricionales de los niños que nacen con menos de 32 semanas o con un peso inferior a 1.500g. Para intentar asegurar el adecuado crecimiento de estos niños, se recomienda la fortificación (6).

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

La leche materna de la propia madre es la primera alternativa de aporte enteral para el prematuro. Para obtener adecuados volúmenes debe iniciarse la extracción de leche antes de las 6 h de vida. La extracción debe realizarse 8 veces al día, hasta lograr una óptima producción, la cual mejorará en respuesta al estímulo y al seguimiento y posteriormente 6 veces al día. La extracción puede ser manual de manera ideal, ambos pechos simultáneos y con masaje. Es importante vigilar la producción de leche, ya que tiende a disminuir a la tercera semana; en ese caso, el uso de galactogogo y el aumento de la frecuencia de extracción aumenta significativamente la producción de leche (1).

El intestino sirve como barrera y es un componente fundamental del sistema inmunitario natural; inmediatamente después del nacimiento, factores nutricios, ambientales e inmunológicos, interactúan con el tracto gastrointestinal, modulando su desarrollo, función y estructura en el periodo postnatal. El intestino formara la barrera de defensa más grande del intestino.

Las células epiteliales se unen entre sí a través de tres componentes con propiedades oclusivas: uniones estrechas, uniones adherentes y desmosomas. La unión estrecha representa la barrera principal, compuesta por proteínas con función de “compuertas” tales como Claudina, ocludina y actina. Si bien estas uniones estrechas entre los enterocitos aparecen ya las 10 semanas de gestación, su función de barrera comienza a desarrollarse a partir de la semana 26 de gestación, alcanzando la plena madurez cerca del término. La función de defensa no específica la cumplen las enzimas digestivas, la peristalsis y la inmunoglobulina A (IgA) secretora (5).

Alimentación enteral

Hay cada vez mayor consenso de iniciar la alimentación enteral el primer día de vida en el prematuro que no esté críticamente enfermo. Se retrasa el inicio en el menor de 1.000 g con RCIU y/o doppler alterado no más allá de 48 h. Una de las dificultades del inicio precoz es la consideración de los residuos gástricos alimentarios o mucosos.

En los primeros días siempre habrá residuo, incluso en volúmenes mayores del aporte entregado. No existe un consenso unificado para la hora, cantidad e inclusive frecuencia para el inicio de la vía enteral; grupos europeos inician aporte enteral muy lento: cada 6 h, aumentando la frecuencia diariamente. La primera alternativa es siempre la leche de su propia madre o leche humana de banco, sin embargo, de no existir leche materna disponible, no debe retrasarse el inicio de aporte enteral, con fórmula en volúmenes mínimos. Diluir la fórmula no ofrece ventajas significativas. Los objetivos de la nutrición parenteral y enteral en la primera semana son alcanzar a los 7 días: 3,8 g de proteínas/kg y 120 cal/kg. Será esperado observar pérdida de peso los primeros 3 a 4 días y posteriormente obtener recuperación del peso al nacimiento a los 9 + 3 días. La velocidad de incremento del aporte enteral tampoco está bien establecida; el incremento se realiza en algunos de 15 a 20 ml/kg/día, pero muchos no toleran estos incrementos, especialmente aquellos prematuros con RCIU y doppler fetal alterado, por lo que alcanzar el aporte enteral puede demorar. Los menores de 750 g pueden beneficiarse con un incremento de 10 ml/kg/día cada 48 h, en especial si el riesgo local de ECN es alto (3).

La implementación y la finalización de protocolos de alimentación estandarizados son problemas considerablemente difíciles. En la mayoría de los centros, los médicos aplican algunos días de estímulo nutricional mínimo seguido de un avance progresivo lento (15–24 ml / kg / día) o rápido (30–40 ml / kg / día) de la alimentación enteral hasta que se logra la alimentación enteral completa (7).

Los beneficios hablando con relación a la disminución de enterocolitis, sepsis, se hablan continuamente, sin embargo, la alimentación enteral temprana tiene el potencial de influir en los resultados clínicos, como el NEC y la infección de inicio tardío, al influir en la adaptación funcional del tracto gastrointestinal y alterar los patrones de colonización microbiana adversa. La alimentación enteral retrasada y la intolerancia debido a la dismotilidad intestinal aumentan el tiempo de alimentación enteral completa y prolongan la duración de la nutrición intravenosa, lo que aumenta el riesgo de infección y complicaciones metabólicas que afectan negativamente el crecimiento y el desarrollo. El aumento de la ingesta de energía y macronutrientes en las primeras semanas después

del nacimiento también se ha asociado con mejores resultados en el desarrollo neurológico, incluidas mejores puntuaciones de lenguaje en bebés con muy bajo peso al nacer, aumento del coeficiente de desarrollo en los nacidos en <28 semanas de gestación y la disminución de la incidencia de lesiones cerebrales en la resonancia magnética en bebés nacidos a <30 semanas de edad gestacional corregida (CGA). La evidencia emergente confirma que optimizar la nutrición en los primeros días después del nacimiento es importante y seguro (4).

El papel del microbiota intestinal en la promoción y mantenimiento de las funciones intestinales como son trofismo, barrera intestinal, secreción de hormonas, angiogénesis, fortalecen las defensas inmunitarias del recién nacido. Los recién nacidos suelen mostrar un patrón anormal de colonización debido a diferentes y muy variadas circunstancias.

El nacimiento por cesárea retrasa la colonización con bifidobacterias y lactobacilos; la estancia prolongada en unidades intensivas, llevan a una colonización de las cepas predominantes de cada hospital. Igualmente, los recién nacidos alimentados con fórmula desarrollan especies más patógenas debido a las diferencias del PH intestinal y a la presencia de oligosacáridos y glicoproteínas específicas, comparado con los alimentados a base de leche materna. El uso y abuso de antibióticos genera disminución de microorganismos anaerobios beneficiosos a largo plazo. El uso de antiácidos y opioides retrasan el tránsito intestinal, lo que conduce a una composición desequilibrada de la micro flora, y potencialmente intolerancia a la alimentación y ECN (5).

El uso de probióticos se vuelve cada vez una práctica más común en el manejo de la medicina tanto de neonatos como de pacientes pediátricas; se ha demostrado mediante meta análisis que el uso de probióticos incrementa la micro biota intestinal reduciendo el riesgo de enterocolitis y morbimortalidad en este grupos de pacientes (8); con respecto al “bifidobacterium lactis” es un probióticos que estimulo específicamente el incremento de Inmunoglobulina “A”, de la cual carecen los recién nacidos pretérmino;

fortaleciendo así el sistema inmunológico, reduciendo morbilidad y disminuyendo días de estancia intrahospitalaria así como comorbilidades (9).

El sistema inmunitario innato en los recién nacidos prematuros presenta un desarrollo inmaduro que se refleja en una inadecuada eliminación extra- celular de la infección bacteriana y en un reclutamiento anormal de células inmunitarias en el lugar en el que se produce la infección o inflamación. Los linfocitos B productores de inmunoglobulinas no son completamente funcionales al nacimiento, lo que provoca un retraso en la activación de los linfocitos B y, por tanto, un retraso en la maduración de la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas. Este hecho implica un déficit temporal de la producción de IgA. La absorción intestinal de la IgA se ha descrito como un hecho excepcional en el recién nacido prematuro, de forma que la mucosa intestinal en estos pacientes es altamente vulnerable a microorganismos patógenos. La IgA protege a la mucosa intestinal del recién nacido frente a microorganismos externos. Durante la infección, la IgA inhibe la adhesión del patógeno a la mucosa, interfiere en la movilidad bacteriana y neutraliza productos tóxicos

La administración de calostro por vía orofaríngea supondría un estímulo del tejido linfoide a nivel local (anillo linfático de Waldeyer, principalmente amígdala palatina y adenoides), dando lugar a factores con carácter defensivo (IL-10 e IgA). Las citocinas exógenas presentes en el calostro materno interactúan con los linfocitos del tejido linfoide asociado a mucosas. Estas citocinas pueden estimular o inhibir la función celular in situ o en células vecinas a través de la síntesis de nuevas citocinas. Entre sus muchas funciones, algunas citocinas, como IL-6, estimulan a los linfocitos (T y B) y la producción de inmunoglobulinas, incluyendo la IgA (11).

JUSTIFICACIÓN:

La nutrición óptima en el recién nacido principalmente en los prematuros, es de gran importancia para disminuir los días de estancia intrahospitalaria, el uso de nutrición parenteral y los riesgos asociados; observando una adecuada ganancia ponderal, disminuyendo con esto enfermedades como displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro y hemorragia interventricular.

Los beneficios de la leche materna son innumerables, sin embargo, aquellos recién nacidos que ingresan a las unidades de cuidados intensivos no siempre podrán ser alimentados con leche materna, privando así a este grupo de los beneficios de la lactancia.

Nuestro estudio pretende mediante el apoyo del banco de leche del Hospital de la Mujer, proveer a los recién nacidos pretérmino de la alimentación de manera exclusiva a base de leche materna heteróloga en aquellos casos en los cuales su madre con tenga las condiciones de salud para el aporte v de leche homologa, siempre apuntando a lograr el aporte necesario con leche homologa, una vez que la madre pueda llevar a cabo el proceso de recuperación eficiente. En la actualidad el papel de los probióticos, durante los primeros minutos de vida extrauterina está siendo estudiado, por lo cual en este mismo estudio decidimos su inclusión.

Uno de los principales problemas en los recién nacidos pretérmino consiste en el dilema de cuando iniciar la alimentación, en que momento y la cantidad de leche que se le va a administrar principalmente por el riesgo a desarrollar enterocolitis. En este estudio lo que pretendemos es hacer uso de leche humana heteróloga u homologa para garantizar que sean alimentados de la manera más temprana y natural posible, usando de manera conjunta probióticos, contribuyendo con esto de acuerdo a nuestros

resultados a la ganancia ponderal efectiva, minimizando así el riesgo de complicaciones asociadas a la prematurez tales como displasia broncopulmonar, retinopatía y hemorragia interventricular, así como el de enterocolitis, sepsis y días de estancia intrahospitalaria, logrando un impacto en el comportamiento de la morbi-mortalidad en nuestra unidad.

Estos resultados abren la oportunidad de ahondar más sobre el tema, propiciando la necesidad de más líneas de investigación al ser un tema de suma importancia en el área de la Neonatología actual, dados los amplios beneficios mostrados incluso en la salud a largo plazo en este grupo de pacientes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El inicio de la vía enteral a base de leche materna, así como el inicio de precoz de probióticos es una práctica que está demostrado ser benéfica en los recién nacidos, principalmente aquellos que son prematuros y tienen bajo peso al nacer, ya que previene estados pro inflamatorios que desencadenan en enfermedades como sepsis, enterocolitis, entre otras. Al ser nuestra Unidad un hospital de referencia con alta incidencia de prematurez en la cual muchas veces los recién nacidos permanecen en ayuno prolongado, o tardan mucho en iniciar la vía enteral, nos vemos en la necesidad de generar estrategias para iniciar la alimentación enteral o inmunoterapia dentro de las primeras seis horas de vida. Es por esto que surge la siguiente pregunta de investigación.

¿Cuál es el impacto de la calostroterapia, leche humana y probióticos tempranos en menores de 1500 gramos del Hospital de la Mujer de Puebla?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Investigar el impacto de la calostroterapia, leche humana y probióticos tempranos en menores de 1500 gramos del Hospital de la Mujer de Puebla.

ESPECÍFICOS:

- Investigar el impacto de la calostroterapia, leche humana y probióticos tempranos en menores de 1500 gramos a través de la medición de las siguientes variables: desarrollo de sepsis neonatal, enterocolitis, displasia broncopulmonar, días de estancia hospitalaria, días de oxígeno, necesidad de ventilación mecánica, ganancia de peso por día en gramos, días de nutrición parenteral, perímetro cefálico y peso al egreso.
- Describir variables demográficas como: peso, género, semanas de gestación, estado nutricional al ingreso, perímetro cefálico al ingreso.
- Realizar correlaciones para la búsqueda de factores de riesgo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio por su **diseño** fue Observacional, Transversal, Comparativo, Prospectivo y Homodémico. Se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer Puebla, en un periodo comprendido entre Mayo 2020 y Mayo 2021; se incluyeron en el estudio a recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos, en quienes se pudo iniciar la alimentación enteral, probióticos y calostro terapia según las condiciones de cada uno y se dividieron en tres grupos. Se excluyeron a recién nacidos con malformaciones congénita principalmente del aparato digestivo y otras como anencefalia, mielo meningocele, encefalocele, hipoplasia pulmonar, hernia diafragmática, defectos de pared tipo gastrosquisis, onfalocele, algún tipo de cardiopatía compleja), RNPT con algún tipo de cromosomopatía incompatible con la vida (Trisomía 13, 18). Se eliminaron a los recién nacidos enviados como traslado a otras unidades hospitalarias, los fallecidos durante el estudio y aquellos en los que se inició calostroterapia o vía enteral y se suspendió por alguna razón.

Se analizaron **variables demográficas** como: peso al ingreso, género, semanas de gestación, perímetro cefálico y peso al ingreso.

Previo a la administración de calostro terapia se le explico a cada madre sobre la importancia del calostro para su bebé, así como se capacito a la madre para la extracción del mismo. Una vez aceptados los términos se diseñó un protocolo y formato junto con el consentimiento informado, en el cual los padres dieron su autorización, la firma del médico adscrito y dos testigos. Dicho escrito esta abalado por el comité de bioética del Hospital de la Mujer Puebla. Organizandoo a los RN en 3 grupos:

- **GRUPO 1: CALOSTROTERAPIA:** Aquellos pacientes RNPT menores de 1500 gramos, en quienes, debido a sus condiciones abdominales, o sospecha de enterocolitis no se les podía iniciar la vía enteral. En ellos iniciamos calostro terapia, mediante la extracción de calostro materno en las primeras 6 horas tras

parto, la vía de administración fue oro faríngea; 0.1 cc en cada mejilla, cada 3 horas, a iniciarse en las primeras 6 horas de vida durante 4 días.

- GRUPO 2: LECHE MATERNA + PROBIÓTICO: Aquellos pacientes RNPT menores de 1500 gramos, en quienes se inició la vía enteral y contamos con leche materna agregamos probióticos NAN CARE PROTECT el cual contiene "*Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* (CNCM I-3446)" a razón de $\geq 1 \times 10^9$ UFC por cada 5 gotas
- GRUPO 3: SUCEDANEO + PROBIOTICO: Aquellos pacientes RNPT menores de 1500 gramos, en quienes se inició la vía enteral y no contamos con leche materna agregamos probióticos NAN CARE PROTECT el cual contiene "*Bifidobacterium animalis subsp. Lactis* (CNCM I-3446)" a razón de $\geq 1 \times 10^9$ UFC por cada 5 gotas

En cada grupo se estratificó la edad gestacional, peso, perímetro cefálico y se registró el día de inicio de calostroterapia, y alimentación con probióticos.

Administración y posología: se administraron vía oral a razón de 5 gotas cada 24 horas. La leche humana y sucedáneo se obtuvo por medio del banco de leche del Hospital de la Mujer Puebla.

El **impacto** del uso de probióticos + alimentación o calostroterapia en los que no se pudo iniciar la vía enteral precoz, fue evaluado a través del reporte del número de recién nacidos con y sin sepsis temprana y tardía, enterocolitis, displasia broncopulmonar, neumonía asociada a cuidados de la salud, días de estancia hospitalaria, necesidad de oxígeno, ventilación mecánica y de nutrición parenteral total, así como ganancia ponderal en gramos por día y perímetro cefálico al egreso.

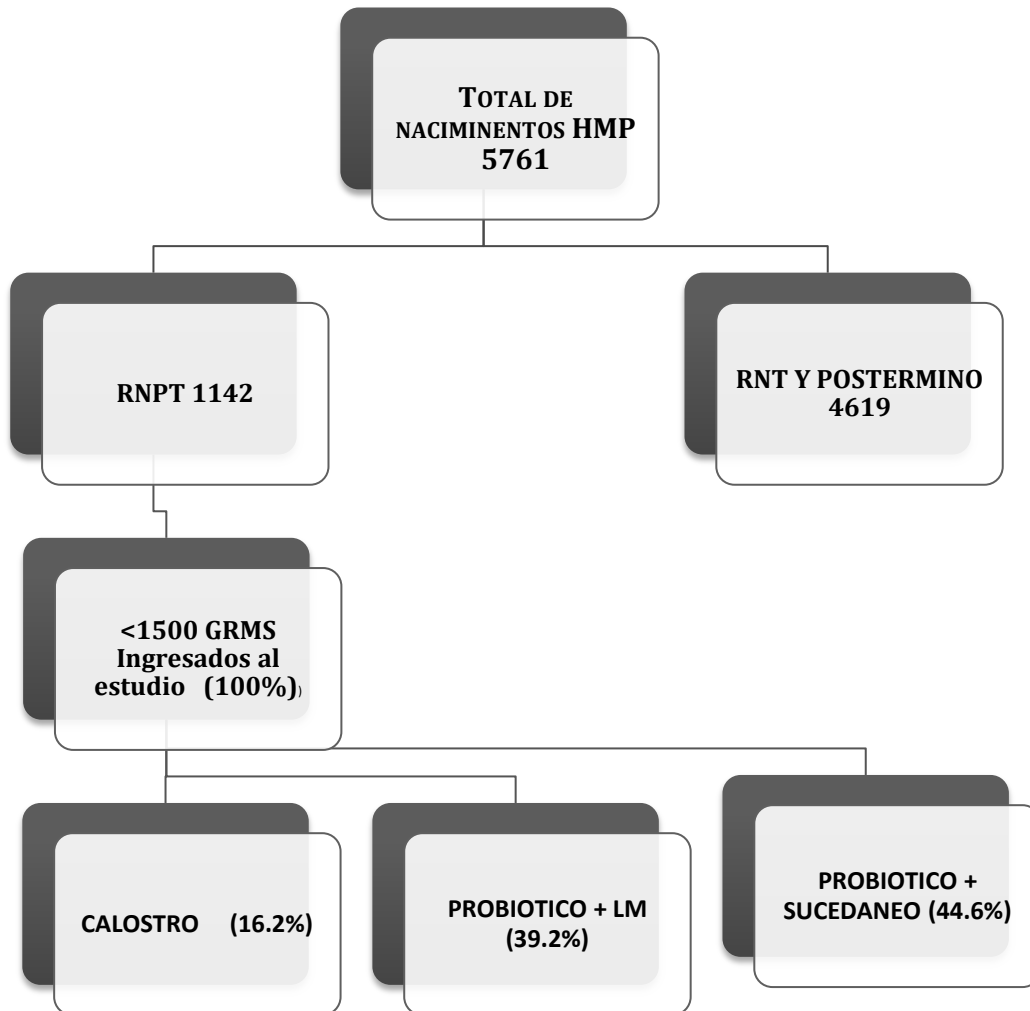
Para realizar el **análisis estadístico** se recabaron todos los datos en una hoja de trabajo de Excel, posteriormente fueron analizados en el programa SPSS versión 25, para el

análisis de las variables nominales se utilizó Chi cuadrada, en las variables numéricas analizaron promedios, valores mínimos, máximos y desviación estándar, para comparación de grupos ANOVA, en las que una “**p**” menor o igual de 0.05 fue considerada como estadísticamente significativa.

RESULTADOS

El presente estudio se llevó a cabo durante el periodo de un año el cual comprendió los meses de Mayo 2020 a Mayo 2021; en los cuales se registraron un total de 5761 Nacimientos en el Hospital de la Mujer Puebla, de los cuales 1142 fueron recién nacidos pretérmino; esto representa una prevalencia de prematurez de 19.8%; es decir 1 de cada 5 recién nacidos vivos en el Hospital de La Mujer Puebla es prematuro.

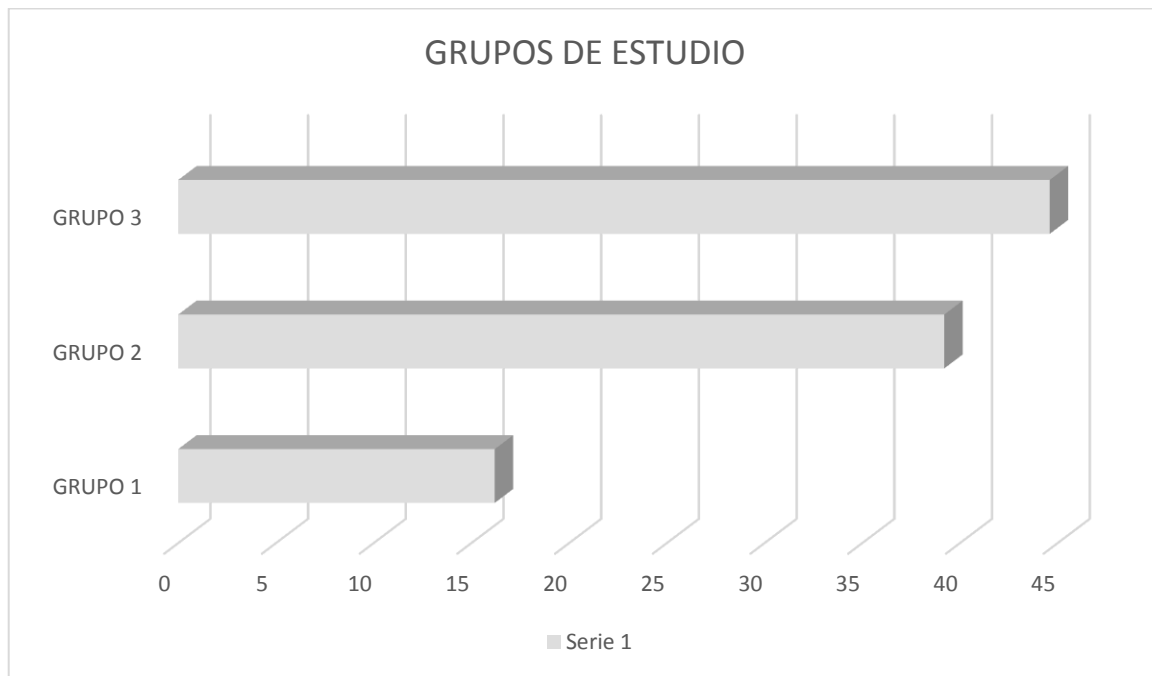
DIAGRAMA 1.



El grupo de RN alimentado con **probióticos + sucedáneo (Grupo 3)** representó el 44.6% y solo a 12 RN se les pudo iniciar calostroterapia (16.2%)

TABLA1. GRUPOS DE ESTUDIO

GRUPOS		FRECUENCIA	PORCENTAJE %
	GRUPO 1: CALOSTRO	12	16.2
	GRUPO 2: PROBIOTICOS + LECHE MARNTERNA	29	39.2
	GRUPO 3: PROBIOTICOS + SUCEDANEO	33	44.6
	Total	74	100.0



La mayoría de los pacientes se encontraron en el rango de 28-30 SDG, los pacientes más pequeños estuvieron en el grupo 1 con menos de 28 semanas (16.7%). El perímetro cefálico fue adecuado al ingreso en el 70% de los casos.

TABLA 2. VARIABLES DEMOGRAFICAS

Características	GRUPO		
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
Rangos de edad Gestacional, núm(%)			
<28 SDG	2 (16)	0	4 (5)
28 – 30 SDG	4 (33)	12 (41)	14 (42)
30.1 – 32 SDG	2 (16)	5 (17)	11 (33)
32.1 – 34 SDG	4 (33)	8 (27)	4 (12)
>34 SDG	0	4 (13)	2 (6)
Perímetro cefálico al ingreso			
Adecuado num (%)	10 (83)	18 (62)	23 (70)
En riesgo	2 (16)	7 (24)	9 (28)
Afectado	0	4 (13)	1 (3)
Género, num (%)			
Femenino	5 (42)	16 (55)	17 (52)
Masculino	7 (58)	13 (45)	16 (48)

El 58.1% de los recién nacidos tuvo peso bajo al nacimiento, al ser graficados utilizando los percentiles de Fenton para recién nacidos pretérmino.

TABLA 3. EDO NUTRICIONAL AL INGRESO

		FRECUENCIA	PORCENTAJE %
PESO	PESO ADECUADO	30	40.5
	PESO BAJO	43	58.1
	PESO GRANDE	1	1.4
	Total	74	100.0

El rango de peso que predominó fue de mayores de 1500 gramos (83%).

TABLA 4. RANGO DE PESO

		GRUPOS DE ESTUDIO			TOTAL
		GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	
RANGOS DE PESO	< 1000 GRS	3 25.0%	4 13.8%	6 18.2%	13 17.6%
	1001 - 1500 grs	9 75.0%	25 86.2%	27 81.8%	61 82.4%

IMPACTO DE LA CALOSTROTERAPIA, LECHE HUMANA Y PROBIÓTICOS TEMPRANOS EN MENORES DE 1500 GRAMOS

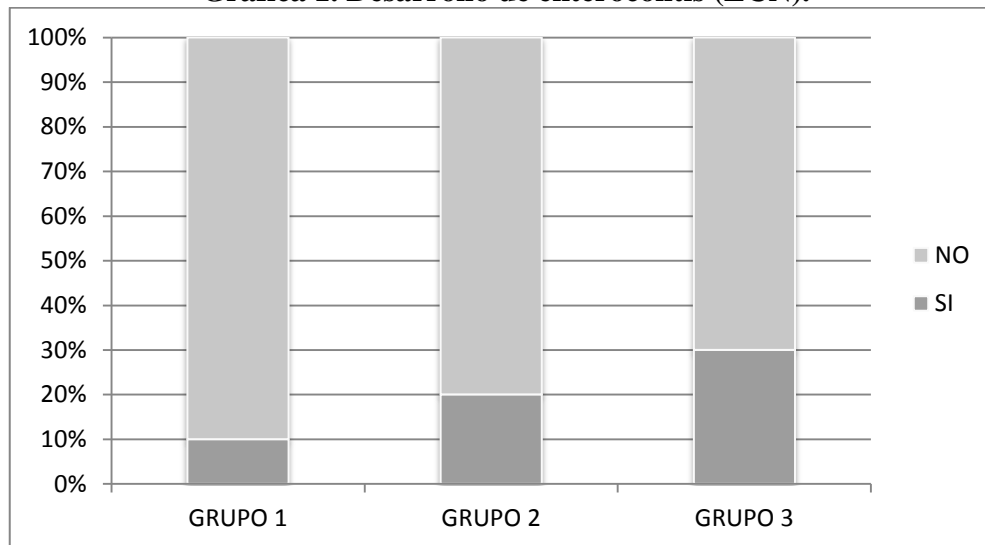
En el grupo que recibió calostroterapia, la incidencia de enterocolitis (ECN) fue de 8.3%, 10.3% en el grupo 2, y en el grupo 3 de 27.3% ($p=0.14$).

TABLA 5. PRESENCIA DE ENTEROCOLITIS

		GRUPOS			TOTAL
		GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	
ECN	NO	11 91.7%	26 89.7%	24 72.7%	61 82.4%
	SI	1 8.3%	3 10.3%	9 27.3%	13 17.6%
TOTAL		12 100.0%	29 100.0%	33 100.0%	74 100.0%

Análisis estadístico Chi cuadrada $p=0.14$

Grafica 1. Desarrollo de enterocolitis (ECN).



Al analizar la presencia de sepsis neonatal (tabla 7) se observó que la sepsis temprana se reportó en los 3 grupos, pero en el grupo 3 la presencia tanto de sepsis temprana como tardía fue de 33.3% ($p= 0.017$).

TABLA 6. SEPSIS NEONATAL

DESARROLLO DE SEPSIS	GRUPOS DE ESTUDIO			Total
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	
SEPSIS TEMPRANA	9 75%	13 45.0%	19 57%	41 55.6%
SEPSIS TARDIA	1 8.3%	1 3.4%	2 6.1%	4 5.4%
AMBAS	0 0.0%	5 17.2%	11 33.3%	16 21.6%
Total	12 100.0%	29 100.0%	33 100.0%	74 100.0%
				%

Análisis estadístico Chi cuadrada $p=0.017$

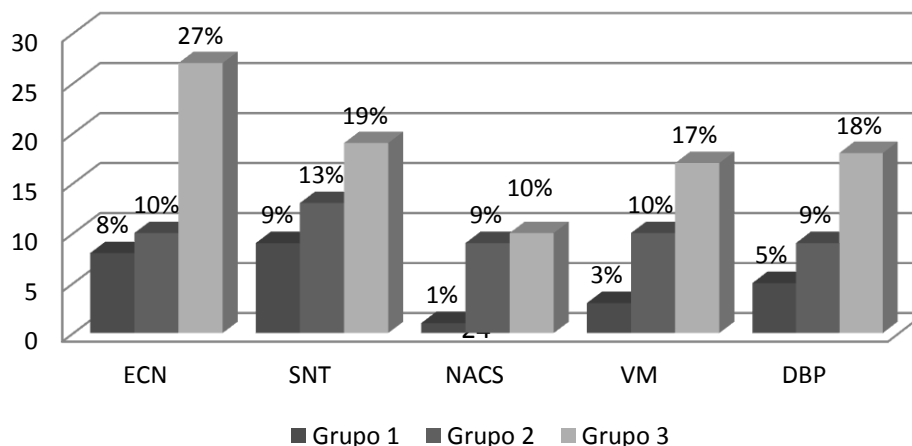
Otra complicación reportada en este estudio fue la presencia de neumonía asociada a los cuidados de la salud (NACS), la cual se presentó un 21.7% menos en el grupo con calostroterapia comparada con el grupo 3 (probióticos + sucedáneo) ($p= 0.28$)

TABLA 7. NEUMONÍA ASOCIADA A CUIDADOS DE LA SALUD (NACS).

		GRUPOS DE ESTUDIO			Total
		GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	
PRESENCIA DE NACS	NO	11 91.7%	20 69%	23 69.7%	54 73%
	SI	1 8.3%	9 31%	10 30%	20 27%
TOTAL		12 100.0%	29 100.0%	33 100.0%	74 100.0%

Análisis estadístico Chi cuadrada $p=0.28$

Impacto de la calostroterapia, leche humana y probióticos tempranos en < 1500 gr



La necesidad de ventilación mecánica se incrementó en 26.5% en el grupo alimentado con sucedáneo comparado con el grupo que recibió calostroterapia ($p=0.19$)

TABLA 8. VENTILACION MECÁNICA.

VENTILACION MECÁNICA	GRUPOS DE ESTUDIO			Total
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	
NO	9	19	16	44
	75.0%	65.5%	48.5%	59.5%
SI	3	10	17	30
	25%	34.5%	51.5%	40.5%
Total	12	29	33	74
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0 %

Análisis estadístico Chi cuadrada $p= 0.19$

La incidencia de displasia bronco pulmonar fue de 43.2% en este grupo de calostroterapia, no hubo diferencia significativa entre grupos sin embargo, fue más frecuentes un 12.8% en el grupo de sucedáneo ($p= 0.17$)

TABLA 9. DISPLASIA BRONCOPULMONAR

DB	P		GRUPOS DE ESTUDIO			Total
			GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	
NO	P	7	20	15	42	
		58.3%	69.0%	45.5%	56.8%	
SI		5	9	18	32	
		41.7%	31.0%	54.5%	43.2%	
Total		12	29	33	74	
		100.0%	100.0%	100.0%	100.0 %	

Análisis estadístico Chi cuadrada $p= 0.17$

Al comparar en cada grupo el peso al ingreso y egreso, observamos que 6-8 de cada 10 nace con peso adecuado para edad, y al egreso esta proporción se invierte a bajo peso, esto independientemente de la estrategia alimenticia ($p=0.33$).

Sin embargo, al hablar del perímetro cefálico, fueron aquellos alimentados con sucedáneo los que más afectación tuvieron en el perímetro cefálico en un 7.6% ($p=0.33$)

TABLA 10. PESO AL INGRESO Y AL EGRESO

Características	GRUPOS			
	GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3	TOTAL%
PESO AL INGRESO	Adecuado 10 (83.3)	Adecuado 18 (62.1)	Adecuado 23 (69.7)	Adecuado 51 (68.9)
PESO AL EGRESO	Adecuado 5 (39.4)	Adecuado 12 (41.4)	Adecuado 13 (41.7)	Adecuado 30 (40.5)
$p=0.33$				
PC INGRESO	Adecuado 10 (83.3)	Adecuado 18 (62.1)	Adecuado 23 (69.7)	Adecuado 51 (68.9)
PC AL EGRESO	Adecuado 10 (83.3)	Adecuado 18 (62.1)	Adecuado 20 (62.1)	Adecuado 51 (68.9)
$p= 0.33$				

Análisis estadístico Chi cuadrada $p= 0.33$

El tipo de alimentación con el que se egresaron la mayoría de los pacientes en los tres grupos de estudio; fue SMLD más complemento con sucedáneo.

Tabla11. ALIMENTACION AL EGRESO

		GRUPOS DE ESTUDIO			Total
		GRUP O 1	GRUPO 2	GRUPO 3	
ALIMENTACION AL EGRESO	SMLD	2	8	5	15
		16.7%	27.6%	15.2%	20.3%
	SML + SUCEDANEO	9	20	25	54
		75.0%	69.0%	75.8%	73.0%
	SUCEDANEO	1	1	3	5
		8.3%	3.4%	9.1%	6.8%
Total		12	29	33	74
		100.0	100.0%	100.0%	100.0%
		%			

En la tabla 13, se muestra que los recién nacidos del grupo 1 iniciaron succión a los 17.8 días promedio comparado con 28.6 en el grupo 3 (diferencia 10 días en promedio) ($p=0.018$). La vía enteral total fue de 13.8 días Vs 16.8 grupo calostro/sucedáneo respectivamente ($p=0.35$)

La vía enteral se completó a los 21 días en promedio en el grupo que tuvo calostro. El grupo 3, fue en el que se llegó a requerir ventilación mecánica por más de un mes, lo cual se relacionó con ser el grupo que recibió 28erímetro28s de manera más tardía, necesitando así nutrición parenteral por más tiempo.

Tabla 13. ANALISIS DE VARIABLES NUMÉRICAS

	<i>“ p”</i>	n	Media	Desviación	Min	Max
INICIO DE SUCCION	<i>p=0.018</i>					
GRUPO 1		12	17.8	9.0	8	37
GRUPO 2		29	18.1	9.9	5	46
GRUPO 3		33	28.6	15.1	7	77
VIA ENTERAL TOTAL	<i>p=0.35</i>					
GRUPO 1		12	13.8	8.6	5	35
GRUPO 2		29	11.8	7.9	5	45
GRUPO 3		33	16.8	10.9	5	56
DIAS DE OXIGENO	<i>p=0.16</i>					
PGRUPO 1		12	21.2	10.8	9	38
GRUPO 2		29	26.7	19.2	5	80
GRUPO 3		33	36.0	21.8	10	98
DIAS DE VENTILACION	<i>p=0.001</i>					
GRUPO 1		12	1.80	4.8	0	17
GRUPO 2		29	1.8	4		20
GRUPO 3		33	6.7	11.8	0	47
INICIO DE LA VIA ENTERAL	<i>p=0.83</i>					
GRUPO 1		12	4.2	3.5	1	13
GRUPO 2		29	3.8	3.2	1	13
GRUPO 3		33	5.1	3.8	1	15
INICIO DE PROBIOTICO	<i>p=0.00</i>					
		12		0	0	1
GRUPO 1		29	0	4.0	3.6	1
GRUPO 2	GRUPO 3	33	9.9	13.7		53
DIAS DE NPT	<i>p=0.69</i>					
		12			0	25
GRUPO 1	GRUPO 2	29	13	9.6	7.4	0
GRUPO 3		33	15.7	8.5	10.0	5

DIAS HOSPITALIZADOS		<i>p=0.018</i>				
		12	26.1	10.4	15	42
GRUPO 1	GRUPO	29	34.1	20.9	10	100
2	GRUPO 3	33	43.8	21.4	13	103
INCREMENTO GRAMOS/DIA		<i>p=0.10</i>				
		12	15.1	2.4	10.7	35.7
GRUPO 1	GRUPO	29	20.8	1.9	9.1	31.7
2	GRUPO 3	33	23.0	10.2	5	34

Análisis estadístico ANOVA con prueba "Post-Hoc de Dunnett"

CORRELACIONES:

Se realizó análisis multivariado en búsqueda de factores de riesgo; con las cuales definimos los factores de riesgo encontrados en nuestro estudio.

VENTILACION MECANICA / PESO	<i>P</i> = 0.020
DESARROLLO SEPSIS / PESO	<i>P</i> = 0.012
DISPLASIA BRONCOPULMONAR / PESO	<i>P</i> = 0.001
DISPLASIA BRONCOPULMONAR / SDG	<i>P</i> = 0.005

DISCUSIÓN

La nutrición en la etapa inicial de la vida se reconoce como un factor determinante para la supervivencia del recién nacido, su crecimiento y supervivencia a largo plazo sin secuelas a nivel neurológico.

Nutrir al recién nacido en estado crítico es uno de los objetivos centrales en las unidades de cuidados intensivos en las últimas décadas, el denominado soporte nutricional es uno de los puntos de mayor importancia para la supervivencia, limitación del daño y pronóstico del paciente (5).

Es por esto por lo que nuestro estudio se enfocó en proveer al recién nacido pretérmino menor de 1500gr, de alimentación enteral precoz, probióticos y en caso de no ser posible calostro terapia, con un total de 74 pacientes, de los cuales 38 fueron mujeres (51.4%) y 36 hombres (48.6%).

El estudio se llevó a cabo durante el año 2020-2021; año en el cual se vivió la pandemia por SARS – Cov 2. Por lo que se tuvieron que cumplir todos los protocolos indicados por la OMS e INPER (11). A pesar del creciente número de estudios publicados sobre COVID-19 en el embarazo y neonatos, no hay suficientes datos de buena calidad para sacar conclusiones imparciales con respecto a la gravedad de la enfermedad o las complicaciones específicas del COVID-19 en mujeres embarazadas, así como la transmisión vertical (12).

Este año hubo un incremento en el número de nacimientos en México; en el Hospital de la Mujer el incremento en la incidencia de prematuridad de 1.1% con respecto al año anterior y 2% mayor al de 2018, quedando el 2020 con una incidencia de 19.8%, esta cifra es usada en los países primarios como indicador de buena calidad de vida; debiendo ser menor de 11%. Lo que refleja el atraso y rezago que aún tenemos en México (13).

Se dividieron tres grupos el más pequeño (12 pacientes) a los que se les administró calostroterapia, y el más grande (33 pacientes) alimentados con sucedáneo y

probióticos, predominó el género femenino y el perímetro cefálico de la mayoría de nuestros pacientes fue adecuado a su ingreso.

Con respecto al peso el 58% de los pacientes ingresaron con peso bajo para la edad gestacional, lo que los hace más susceptibles a permanecer en una unidad de cuidados intensivos neonatales; es por esto la importancia de conocer que el tubo digestivo es el órgano inmune más grande y activo del cuerpo, está involucrado en importantes funciones endocrinas, exocrinas y abraza parte del tejido neural equivalente al de toda la medula espinal; todos estos procesos están integrados y mantienen el crecimiento y desarrollo normal en los recién nacidos de término, cosa que no ocurre igual en los recién nacidos prematuros (5).

Son bien conocidas las funciones como crecimiento intestinal, función motora, secretora, hormonal, enzimática (borde de cepillo), transporte, digestión y absorción de proteínas, carbohidratos y de barrera a nivel intestinal, el intestino forma así parte del sistema inmunitario. Inmediatamente después del nacimiento factores dietéticos y ambientales interactúan con los antígenos a este nivel, modulando su desarrollo, función y estructura. La función de defensa no específica se lleva a cabo por enzimas digestivas y la inmunoglobulina A secretora. La función de barrera del epitelio disminuye transitoriamente durante la primera semana de vida; en recién nacidos que no reciben alimentación enteral, la desnutrición conducirá a atrofia de las vellosidades. De igual manera la superficie intestinal en los recién nacidos prematuros es insuficiente para prevenir la translocación de gérmenes y toxinas desde la luz intestinal por lo tanto los recién nacidos pretérmino tienen mayor riesgo de infección como resultado de su función inmune innata y adaptativa relativamente insuficientes (5). Datos que concuerdan con nuestro estudio, en el cual hubo una disminución notable de enfermedades como enterocolitis, neumonía asociada a la ventilación y sepsis tardía.

Con respecto a la enterocolitis el grupo que recibió calostroterapia la presentó con una incidencia de 8.3%, en cambio en los recién nacidos alimentados con sucedáneo se presentó en un 27.3%.

Se demostró con respecto a la sepsis que el 55.6% de los pacientes de nuestro estudio cursaron con sepsis temprana la cual se presenta durante las primeras 72 horas de vida y se debe a factores maternos (14), sin embargo aunque el grupo de calostroterapia fue el que tuvo mayor número de casos de sepsis temprana (75%), ninguno de estos pacientes desarrollo sepsis tardía.

Hablando de neumonía asociada a los cuidados de la salud, podemos concluir entonces que el uso de calostroterapia fue una medida que disminuyó la incidencia de esta enfermedad; en comparación con los que fueron alimentados con sucedáneo, de los cuales 27% la presentó. El grupo alimentado con sucedáneo requirió en un 51.5% ventilación mecánica y fue el que más displasia desarrolló 33%. Tal como reporta **Sucasas**, si analizamos la relación entre la VMI y la DBP en nuestra muestra, la necesidad de VMI en los primeros días de vida se asoció de forma independiente con el desarrollo de DBP, como ya se ha descrito previamente en la literatura(15). El 60% de los pacientes que precisaron intubación durante la estabilización en paritorio desarrolló DBP, y este porcentaje aumentó al 70% en los que precisaron VMI durante su primer día de vida. En contraposición, solo el 14% de los pacientes que no estuvieron intubados en el primer día de vida desarrollaron DBP. De igual forma, casi nueve de cada 10 pacientes con VMI en su tercer día de vida desarrolló DBP y más del 50% DBP grave-moderada.(16), estos datos concuerdan con nuestro estudio en el cual el grupo con más displasia fue el alimentado con sucedáneo que fueron los que estuvieron más días en FASE III, y el grupo de calostroterapia se relacionó con ser el grupo de más bajo peso y semanas de gestación al nacimiento; tal como lo marca **Higgins** La edad gestacional, por tanto, es muy determinante en los recién nacidos más inmaduros, que nacen en una fase del desarrollo pulmonar muy precoz. Con alta probabilidad, estos neonatos serán diagnosticados con DBP independientemente del manejo (16).

La calostroterapia y el uso de probióticos con la leche materna, demostró que los recién nacidos inician 17.8 días antes a succionar que los alimentados a base de sucedáneo y probióticos. El grupo que recibió probióticos completó la vía enteral total a los 13.8 días en comparación a los alimentados con sucedáneo que la completó a los 16.8 días; se destetó 2 semanas antes del oxígeno a los que recibieron calostroterapia y

estuvieron 1.8 días en promedio en ventilación mecánica, una marcada diferencia con los alimentados con sucedáneo que estuvieron 6.7 en promedio en FASE III.

En general todos estos datos se ven reflejados en una notable diferencia en los días de estancia intrahospitalaria; el grupo que recibió calostroterapia estuvo hospitalizado en promedio 26 días, contra 43 días del grupo que recibió fórmula; son 17 días, más de 2 semanas entre un grupo y otro, lo cual marca una notable diferencia, no solo a nivel clínico, sino hospitalario y administrativo, en reducción de insumos médicos y de personal para nuestra institución.

Estos datos concuerdan con la actualización de nutrición del recién nacido sano y enfermo del SIBEN. Se hace énfasis en el papel de la micro biota intestinal en el mantenimiento de las funciones intestinales como trofismo, barrera, secreción de hormonas, angiogénesis es bien reconocido, y en este grupo de edad suele haber un patrón anormal de colonización debido a diferentes factores como el nacimiento abdominal, la permanencia prolongada en unidades de cuidados intensivos, limitando así el número de bacterias buenas y aumentando las bacterias que pueden llegar a ser más agresivas. De igual manera el uso y abuso de antibióticos, antiácidos y opioides retrasan el tránsito intestinal, lo que desequilibra la micro biota potenciando la intolerancia a la alimentación (5).

El uso de probióticos tempranos también disminuye los días de nutrición parenteral total registrándose inclusive sin necesidad de esta en algunos pacientes. Ceriani dice que se ha comprobado que solo 3 días de nutrición parenteral total y ausencia de nutrición enteral, conducen a hipoplasia y disminución de la capacidad de absorción (5). por lo que es de vital importancia iniciar la alimentación de manera precoz.

Por otra parte la medición del perímetro cefálico es de vital importancia, ya que es una medida indirecta del neurodesarrollo; en nuestro estudio el grupo alimentado con sucedáneo tuvo una afectación del perímetro cefálico en 7.6% con respecto al perímetro cefálico de ingreso (4).

CONCLUSIONES

- Sólo a 16.2% de los recién nacidos de este estudio se les pudo iniciar calostroterapia.
- El grupo de edad más predominante fueron los de 28 a 30 SDG.
- La incidencia de sepsis temprana fue 55.6% y tardía de 21.6%.
- La sepsis neonatal tardía, la neumonía asociada a cuidados de la salud, así como la ECN fueron menos frecuentes en el grupo de Calostroterapia.
- El grupo que recibió calostroterapia requirió menos días de ventilación mecánica.
- El inicio de la succión también se favoreció con la calostroterapia.
- El grupo alimentado con sucedáneo presentó mayor afectación del perímetro cefálico al egreso.
- El grupo de calostroterapia tuvo un incremento de peso fisiológico; en comparación a los alimentados con sucedáneo, el cual estuvo por arriba de lo normal.
- Fue notable la reducción de días de hospitalización en los grupos que recibieron calostroterapia y leche materna.

FORTALEZAS Y DEBILIDADES

El presente estudio se llevó a cabo en un periodo que comprende un año en el Hospital de la Mujer Puebla, durante un año atípico, durante la pandemia de SARS - Cov 2.

Se hace la presente mención ya que la pandemia obligo a establecer sana distancia y a minimizar la cantidad de personas que laboraron en el hospital; una de nuestras bajas fue en banco de leche, lo cual repercutió en el funcionamiento que había tenido esta unidad, en la distribución, conservación y manejo de leche materna, calostro y sucedáneos. Ya que, al no contar con el personal de banco de leche, no se pudo contar con el seguimiento para la administración del calostro.

Creo que la gran fortaleza de este estudio es la oportunidad que tenemos para aprovechar las propiedades del calostro y de la leche materna, ya que somos una de las unidades que más recién nacidos prematuros recibe anualmente, contamos con banco de leche y se tiene que continuar trabajando con las madres para la extracción de leche en sus bebés.

Gran área de oportunidad para trabajar en sala de recuperación con el personal de enfermería para incentivar a las madres a llevar a cabo el proceso de recuperación del calostro para poder lograr un aporte rutinario del mismo a los pacientes de atención al recién nacido para ser administrado como inmunoterapia.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio de investigación siguió los lineamientos éticos establecidos por lo principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, informe Belmont, Ley General de salud en materia de investigación para la salud y el Reglamento para la investigación en seres humanos capítulo VI (artículo 59 y 60).

Título segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos.

Artículo 13, Artículo 14, Artículo 15 y Artículo 16.

ARTÍCULO 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Se clasifica con la siguiente categoría:

II. investigación con riesgo mínimo:

CAPITULO VI de la investigación en órganos, tejidos y sus derivados. Art. 59.

El estudio se lleva a cabo mediante hoja de consentimiento informado el cual se otorga a la llegada a cada familiar responsable quien firmará de conformidad, junto con el medico a cargo y dos testigos.

Dados los términos anteriores los autores del siguiente estudio consideramos factible la administración de leche materna ya que se cuenta con un banco de leche propio del Hospital de la Mujer Puebla, usar sucedáneo en caso únicamente de no contar con leche materna o pasteurizada, y administrar probioticos; de los cuales los posibles efectos secundarios reportados en la literatura son mínimos, inclusive nulos y los posibles resultados superarían a los efectos secundarios.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

NOMBRE:

GRUPOS	
SEXO	
SDG	
PESO	
INICIO DE PROBIOTICO	
INICIO VE	
DIAS DE NPT	
PESO AL EGRESO	
DIAS DE EIH	
ECN	
SEPSIS	
NEUMONIA	
VM	
DIAS FASE III	
DIAS CON O2	
TIPO ALIMENTACION	
EDO NUTRICIONAL INGRESO	
EDO NUTRICIONAL EGRESO	
PC AL INGRESO	
PC AL EGRESO	
INICIO DE SUCCION	

BIBLIOGRAFÍA

1. Mena P, Milad M, Vernal P, Escalante MJ. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2016 Jul 1;87(4):305–21.
2. Maas C, Franz AR, von Krogh S, Arand J, Poets CF. Growth and morbidity of extremely preterm infants after early full enteral nutrition. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2018 Jan 1;103(1):F79–81.
3. Tewari VV, Dubey SK, Kumar R, Vardhan S, Sreedhar CM, Gupta G. Early versus late enteral feeding in preterm intrauterine growth restricted neonates with antenatal doppler abnormalities: An open-label randomized trial. *J Trop Pediatr.* 2018 Feb 1;64(1):4–14.
4. Cormack BE, Harding JE, Miller SP, Bloomfield FH. The influence of early nutrition on brain growth and neurodevelopment in extremely preterm babies: A narrative review. Vol. 11, *Nutrients.* MDPI AG; 2019.
5. Sola A, Mir R, Fariña DD, Murguía DT, Rogido DM. Actualización de NUTRICIÓN DEL RECIÉN NACIDO SANO Y ENFERMO Actualización de NUTRICIÓN DEL RECIÉN NACIDO SANO Y ENFERMO XII CONSENSO CLÍNICO DE LA SOCIEDAD IBEROAMERICANA DE NEONATOLOGÍA. 2020.
6. Alonso-díaz C, Utrera-torres I, Alba-romero C De, Flores-antón B, López-maestro M, Lora-pablos D. Feeding practices with human milk in newborns less than 1500 g or less than 32 weeks & , &&. 2016;85(1):26–33.
7. Bozkurt O, Alyamac Dizdar E, Bidev D, Sari FN, Uras N, Oguz SS. Prolonged minimal enteral nutrition versus early feeding advancements in preterm infants with birth weight ≤1250 g: a prospective randomized trial. *J Matern Neonatal Med.* 2020;
8. Plummer EL, Bulach DM, Murray GL, Jacobs SE, Tabrizi SN, Garland SM. Gut microbiota of preterm infants supplemented with probiotics: Sub-study of the ProPrems trial 11 *Medical and Health Sciences 1114 Paediatrics and Reproductive Medicine. BMC Microbiol.*

- 2018;18(1):1–8.
9. Mohan R, Koebnick C, Schildt J, Schmidt S, Mueller M, Possner M, et al. Effects of *Bifidobacterium lactis* Bb12 supplementation on intestinal microbiota of preterm infants: A double-blind, placebo-controlled, randomized study. *J Clin Microbiol*. 2006;44(11):4025–31.
 10. *Pediatría TO. Nutrición Hospitalaria*. 2016;33(2):232–8.
 11. La D, Por C. A LOS LINEAMIENTOS DEL INPer PARA EL MANEJO DE EMBARAZADAS Y NEONATOS DURANTE LA CONTINGENCIA POR COVID-19 01 de junio de 2021. 2021;
 12. Juan J, Gil MM, Rong Z, Zhang Y, Yang H, Poon LC. Effect of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on maternal, perinatal and neonatal outcome: systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020;56(1):15–27.
 13. Harrison MS, Goldenberg RL. Global burden of prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016;21(2):74–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.007>
 14. Procianoy RS, Silveira RC. The challenges of neonatal sepsis management. Vol. 96, *Jornal de Pediatria*. Elsevier Editora Ltda; 2020. p. 80–6.
 15. Sharma A, Xin Y, Chen X, Sood BG. Early prediction of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *Pediatr Neonatol* [Internet]. 2020;61(3):290–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.12.001>
 16. Sucasas Alonso A, Pérttega Díaz S, Sáez Soto R, Ávila-Álvarez A. Epidemiology and risk factors for bronchopulmonary dysplasia in premature infants born at or less than 32 weeks of gestation. *An Pediatr* [Internet]. 2021;(xxxx). Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2021.03.002>