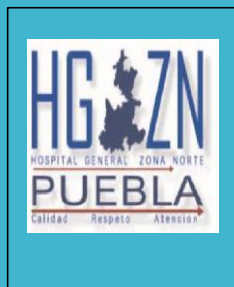




BUAP



Facultad de Medicina

**Hospital General Zona Norte de
Puebla**

**“Calostro materno por
absorción en mucosa oral
como prevención de sepsis
neonatal temprana en
prematuros del HGZNP en el
periodo de Febrero 2016-
Marzo 2017”**

**Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Pediatría**

**Presenta:
Dra. Patricia Dolores Díaz Jiménez**

**Director
Dr. Víctor Manuel Topete Camaren**

**Asesor
Dr. Antonio Carrasco Águila**

H. Puebla de Z. Julio 2017



BUAP

Facultad de Medicina

**Hospital General Zona Norte de
Puebla**

**“Calostro materno por
absorción en mucosa oral como
prevención de sepsis neonatal
temprana en prematuros del
HGZN en el periodo de Febrero
2016-Marzo 2017”**

**Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Pediatría**

Presenta:

**Dra. Patricia Dolores Díaz
Jiménez**

Director:

**Dr. Víctor Manuel Topete
Camarena**

Asesor

**Dr. Antonio Carrasco Águila
H. Puebla de Z. Julio, 2017**

Hoja de datos

Nombre del alumno: Patricia Dolores Díaz Jiménez

Teléfono: 2221 63 28 08

Benemérita Universidad Autónoma del estado de Puebla

Facultad de ciencias de la salud

Pediatría

Matrícula: 214650351

Datos del Tutor:

Dra. Elisa Jiménez Otamendi

Médico especialista en Pediatría

Datos del Asesor:

Dr. Antonio Carrasco Águila

Médico Neonatólogo

Datos del trabajo:

Nombre: "Calostro materno por absorción en mucosa oral como prevención de sepsis neonatal temprana en prematuros del HGZN en el periodo de Febrero 2016-Marzo 2017"

Número de páginas: 27

Año: 2017

Índice

1. Resumen	5
2. Introducción	7
3. Antecedentes	
a. Generales	8
b. Específicos	10
4. Justificación	13
5. Planteamiento del problema	14
6. Objetivos	
a. Generales	14
b. Específicos	14
7. Hipótesis	14
8. Diseño del estudio	15
9. Material y métodos	17
10. Resultados	19
11. Discusión	20
12. Conclusiones	23
13. Definiciones operacionales	24
14. Bibliografía	26

1. Resumen

La prematuridad sigue siendo una condición de amplia morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Dentro de las múltiples agravantes, la sepsis neonatal es causa importante de mortalidad.

La protección de la leche humana contra la sepsis ha sido bien establecida, por su contenido de moléculas bio activas, contribución a la maduración inmunológica, desarrollo de órganos y colonización de micro biota sana. Estos beneficios, no son aprovechados por la falta de condiciones para una alimentación temprana. La absorción por mucosa oral de calostro, ha sido propuesta como un método seguro y factible de proveer este componente bio activo en los pacientes prematuros, cuando la alimentación enteral no es posible.

Nuestro objetivo general fue buscar la relación, entre la administración de calostro materno por absorción en mucosa oral en pacientes en ayuno y la incidencia de Sepsis neonatal en la unidad de cuidados intensivos del HGZN, mediante la administración de 0.2ml calostro materno en oro faringe, en busca de su absorción por mucosa oral y no en tracto digestivo. Se formaron 2 grupos: los que reciben calostro aplicado en mucosa oral vs los que reciben solución glucosada al 5% como placebo.

Resultados: De los 60 pacientes 27 del grupo de solución glucosada presentaron sepsis, mientras que en el grupo de calostro 20 pacientes cumplieron criterios para sepsis. La incidencia acumulada de sepsis para el grupo de calostro fue de 0,661290 o 66,1%, mientras que la incidencia acumulada de sepsis en el grupo de glucosa fue de 0,887097 o 88,7%. El riesgo relativo fue de 1,341463. OR: 0,2 (IC 0,065189 – 0,947166) (P =0,0335). Se observó disminución en cifras de leucocitos en el grupo de calostro al 3er y 7mo día respecto al grupo al que se administró solución glucosada al 5%.

Conclusiones: El OR obtenido, no muestra una tendencia numérica a que el calostro materno por mucosa oral, funcione como un factor protector contra sepsis neonatal. La aplicación de calostro por mucosa oral no modifica la incidencia de sepsis neonatal temprana. No se observó cambios en los reactantes de fase aguda en ambos grupos. Hubo disminución en la cifra de leucocitos totales en el grupo que recibió calostro materno respecto al grupo que recibió solución glucosada. Pese a la mejora bioquímica, no hubo modificación en la evolución clínica. La administración de calostro materno por mucosa oral es una manera segura, barata y a nuestro alcance, para lograr aprovechar los beneficios de la leche humana cuando la alimentación enteral no es posible.

Summary:

Prematurity remains a condition of widespread morbidity and mortality throughout the world. Among the multiple aggravating factors, neonatal sepsis is an important cause of mortality.

The protection of human milk against sepsis has been well established because of its content of bioactive molecules, contribution to immunological maturation, organ development and colonization of healthy micro biota. These benefits are not taken advantage of by the lack of conditions for an early feeding. Absorption by Oropharyngeal administration has been proposed as a safe and feasible method of providing this bioactive component in premature patients, when enteral feeding is not possible.

Our general objective was to search for the relationship between the administration of maternal colostrum by oral mucosa absorption in fasting patients and the incidence of neonatal sepsis in the HGZN intensive care unit by administering 0.2ml maternal colostrum in oropharynx, In search of its absorption by oral mucosa and not in digestive tract. Two groups were formed: those receiving oropharyngeal stimulation with colostrum vs. 5% glucose solution as placebo.

Results: Of the 60 patients 27 of the glucose solution group presented sepsis, whereas in the colostrum group 20 patients met criteria for sepsis. The cumulative incidence of sepsis for the colostrum group was 0.661290 or 66.1%, while the cumulative incidence of sepsis in the glucose group was 0.887097 or 88.7%. The relative risk was 1.341463. OR: 0.2 (IC 0.065189 - 0.947166) (P = 0.0335). There was a decrease in leucocyte numbers in the colostrum group on the 3rd and 7th days compared to the group administered a 5% glucose solution.

CONCLUSIONS: The obtained OR does not show a numerical tendency for maternal colostrum by oral mucosa to function as a protective factor against neonatal sepsis. The application of colostrum by oral mucosa does not modify the incidence of early neonatal sepsis. No changes were observed in the acute phase reactants in both groups. There was a decrease in the number of total leukocytes in the group that received maternal colostrum compared to the group that received glucose solution. Despite the biochemical improvement, there was no change in clinical evolution. The administration of maternal colostrum by oral mucosa is a safe, inexpensive and affordable way to take advantage of the benefits of human milk when enteral feeding is not possible.

2. Introducción

La sepsis neonatal, aunada a la prematuridad, sigue siendo de las principales causas de defunción entre los recién nacidos.

Información de la organización mundial de la salud estima que cada año nacen 15 millones de niños prematuros. Las complicaciones relacionadas con la prematuridad, son de las principales causas de defunción en niños menores de 5 años, provocando en 2015, cerca de un millón de muertes. La tasa de nacimientos prematuros oscila entre el 5% y el 18% de los recién nacidos. Estas cifras se encuentran en aumento a nivel mundial.

En nuestro país, el panorama es similar, información del Instituto Nacional de Perinatología, muestra que la mortalidad neonatal, apunta a la prematuridad, como la principal causa de muerte en México, lo que representa el 28,8%, siguiéndole las infecciones con 19,5%, hipoxia / asfixia 11%, defectos al nacimiento 22,1%, mientras que el 18,6% de los casos se asocia a otras causas perinatales.

Durante años, se ha establecido de manera clara, los beneficios de la leche materna. Se ha observado, que el calostro materno, producido por madres que dan a luz a pacientes prematuros, contiene distintas propiedades al calostro producido por madres que dan a luz a pacientes de término, siendo este, mucho más rico en diversas proteínas con propiedades inmunológicas.

Los beneficios de la lactancia materna, muchas veces no son aprovechados debido a la falta de condiciones de pacientes prematuros para el inicio temprano de la alimentación. La aplicación de 0,2ml de calostro materno en la mucosa oral de los recién nacidos prematuros, es una alternativa segura, que permite aprovechar las propiedades de la leche materna. Estudios precedentes, demuestran la modificación en actividad inmunológica en los pacientes a los que se aplica calostro materno oro faríngeo, demostrando así, su adecuada absorción, sin embargo ¿Es suficiente para la prevención de sepsis neonatal temprana? La administración de calostro por mucosa oral, ¿Puede llegar a ser un factor protector ante el desarrollo de sepsis neonatal temprana?

3. Antecedentes

a. Generales

Se define como recién nacido prematuro, a aquel que nace antes de las 37 semanas de embarazo cumplidas o antes de los 260 días cumplidos (OMS). Los recién nacidos prematuros se clasifican en: extremadamente prematuro: <28 semanas de gestación, muy prematuro: 28 – 32 semanas de gestación, moderadamente prematuro o prematuro tardío 32 - 37 semanas de gestación. La prematurez sigue siendo un problema de salud en creciente aumento, sobre todo los menores de 28 y 32 semanas de gestación, así como aumento en la mortalidad perinatal. La característica que define al prematuro es la inmadurez de sus diferentes sistemas. A menor edad gestacional, más graves y frecuentes son los problemas de adaptación y más complejo su tratamiento. La probabilidad de que un prematuro desarrolle al menos una complicación médica en el periodo neonatal es 4 veces mayor que la de un niño a término. ⁽¹⁾.

Los recién nacidos prematuros tienen un riesgo incrementado de adquirir infecciones, debido a sus mecanismos de defensa inmaduros, cantidades limitadas de flora de defensa en la piel y mucosas, el uso de procedimientos y dispositivos invasivos, así como la exposición frecuente de antibióticos de amplio espectro. Las enfermedades infecciosas en el recién nacido prematuro se presentan en el 47% de los casos, siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en el periodo neonatal. ⁽¹⁾

La sepsis, es un síndrome clínico caracterizado por el inicio de alteraciones hemodinámicas y metabólicas secundarias a un proceso infeccioso que puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica anormal. ⁽²⁾

En México, los fallecimientos registrados el 1er día de vida del recién nacido se deben a problemas relacionados fundamentalmente con dificultad respiratoria, inmadurez, anomalías congénitas, y problemas durante el parto. Durante la primera semana se mezclan, con las causas mencionadas, las infecciones del recién nacido. Al rebasar la primera semana de vida, la sepsis bacteriana incrementa su frecuencia y le siguen en importancia, los problemas respiratorios debidos a la inmadurez de los recién nacidos. La sepsis neonatal sigue siendo de importancia, ya que presenta un alto grado de letalidad, un aumento considerable en los días de estancia hospitalaria y en los gastos económicos derivados en la atención. Se ha reportado una frecuencia de 1 a 5 casos por 1000 nacidos vivos, en las unidades de cuidados intensivos se reporta de 15 a 35 casos, con una letalidad de 20% a 60%. ⁽³⁾

Existen 2 formas principales de sepsis neonatal dependiendo del tiempo de inicio: Sepsis neonatal temprana: manifestada de manera clínica en las primeras 72 horas de vida y sepsis neonatal tardía, que usualmente es causada por infección nosocomial. Los rangos de infección y mortalidad, incremental al tratarse de un recién nacido con menor edad gestacional, bajo peso al nacimiento, función

respiratoria disminuida, y la presencia de factores de riesgo maternos y perinatales.⁽²⁾

Los factores de riesgo principales para el desarrollo de sepsis neonatal incluyen: prematuridad, peso bajo al nacimiento, género masculino, procedimientos invasivos como colocación de catéteres vasculares y ventilación mecánica, la presencia de comorbilidades como asfixia o Síndrome de dificultad respiratoria, e inmunodeficiencias congénitas.⁽²⁾

Los recién nacidos, especialmente los de peso bajo, tienen un sistema inmune inmaduro, por lo que no son capaces de contrarrestar la flora poli microbiana a la que son expuestos durante y después del nacimiento. La respuesta inmune adquirida es comprometida por la falta de exposición a antígenos en el útero, y por la disfunción de las células B y T efectoras. Por esta razón, las defensas del recién nacido están basadas casi de manera exclusiva en la respuesta inmune innata y la protección pasiva proporcionada por los anticuerpos maternos a través de la placenta. Aunado a esto, los resultados de la inflamación son representados como daño tisular y necrosis celular, lo que lleva a la liberación de patrones moleculares asociados a daño, que perpetúan el proceso inflamatorio.⁽²⁾

El problema principal al hablar de sepsis neonatal, es su manifestación como un cuadro clínico oculto y con signos y síntomas inespecíficos como: Letargia, irritabilidad, cianosis, taquipnea, retracción intercostal, hipotensión, taquicardia, bradicardia, cambios de coloración, petequias, púrpura, fiebre, diarrea, vómito, distensión abdominal, convulsiones, hipotonía entre otros. Los métodos y procedimientos actuales para diagnosticar sepsis tienen baja sensibilidad y un tiempo de respuesta prolongado para valorar el inicio de una terapéutica temprana. Dentro de los criterios de laboratorio encontramos: presencia de leucocitosis, presencia de neutrofilia o neutropenia, conteo diferencial de leucocitos, plaquetas (sensibilidad del 17% – 90% y especificidad 31 – 100%). Sin embargo la relación de neutrófilos inmaduros y el total de neutrófilos (>0.2) es el parámetro con mayor sensibilidad y valor predictivo negativo. Al momento no existe un marcador ideal para el diagnóstico temprano de sepsis. Se recomienda la toma de cultivos, sin embargo el tiempo requerido para los primeros resultados es prolongado, además de ser de baja sensibilidad (solo positivo en 50% de los casos). Existen otros marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva y la pro calcitonina, medición de citosinas e interleucinas, entre otros. La procalcitonina ha demostrado ser un marcador confiable, aunque su disponibilidad aún es escasa.⁽²⁾

Evidencia reciente muestra los beneficios de la lactancia materna en pacientes prematuros o con peso bajo al nacimiento. Se ha reportado que disminuye de manera significativa, los niveles de infección, enterocolitis necrosante y mortalidad, mientras que promueve el desarrollo neuro cognitivo y cardiovascular, a largo plazo. Esto, debido a que cuenta con moléculas bio activas, e inmuno moduladores), hormonas gastrointestinales, proteínas, péptidos, oligosacáridos, nucleótidos,

factores de crecimiento, anti oxidantes, y componentes celulares que pueden asegurar una adecuada defensa contra infecciones, así como modular la respuesta inmune, y modificar la flora intestinal. ⁽⁴⁾

Se ha notado diferencia entre la cantidad de estas proteínas en la leche materna de madres con recién nacidos a término, contra la leche materna de recién nacidos prematuros. Estos cambios sugieren una adaptación en la composición en la leche materna a las necesidades específicas del recién nacido. ⁽⁴⁾

Las propiedades que se le atribuyen al calostro materno contra la sepsis son múltiples, entre ellas se encuentran: proteínas y péptidos con funciones inmunológicas y antimicrobianas, por ejemplo: lisozima, lactoferrina, e inmunoglobulinas (Ig). La lisozima es conocida por degradar la pared celular de bacterias Gram negativas. La lactoferrina cuenta con actividad bacteriostática, contra bacterias cuya actividad depende de hierro. La IgA secretada por la leche materna actúa contra diversos micro organismos, lo que permite un impulso al sistema inmune del recién nacido, actuando como escudo ante el ambiente que se enfrentan. Entre otras encontramos: lactadherina, Ig de cadena larga, mucina 4, vitronectina, complemento C3. Investigaciones proteómicas realizadas en leche materna, identificaron 120 proteínas 20% de las identificadas, con funciones inmunológicas, algunas identificadas por primera vez y cuyo papel no está bien establecido.

b. Específicos

Miembros de la Sociedad Americana de Pediatría y la ESPGHAN concuerdan en los potenciales beneficios de la leche materna en los recién nacidos pre términos. Ventajas bien establecidas: Protección contra enterocolitis necrotizante y sepsis, además de efecto trófico en el tracto gastrointestinal. La protección de la leche materna contra la sepsis ha sido bien establecida conforme los años. Un estudio reciente confirma que la leche humana protege a los recién nacidos prematuros contra la sepsis. ⁽⁵⁾

Se conoce que existen grandes cantidades concentradas de proteínas inmunológicas bio activas en el calostro materno de cuyas madres, dan a luz a recién nacidos pre términos. La administración en mucosa oral de calostro ha sido propuesta como un método seguro y factible de proveer calostro en los pacientes prematuros inmunocomprometidos. ⁽⁶⁾

Basándose en estos hallazgos, el calostro de la madre del prematuro puede ser especialmente protector durante los primeros días de vida, sin embargo el compromiso gastrointestinal, imposibilita la alimentación durante este periodo, de aquí la necesidad de buscar formas alternativas de administración del calostro como terapia inmunológica. ⁽⁷⁾

La idea surge en el antecedente de estudios realizados en adultos, lo cuales, muestran que la administración vía oro faríngea, (Aplicación de medicamentos en mucosa oral) puede ser usada de manera efectiva y segura para la administración de interferón Alpha, en pacientes incapaces de tolerar su administración parenteral. El mecanismo parece ser, los efectos de estimulación de la citosina en el sistema de tejido linfóide asociado a la mucosa oro faríngea. ⁽⁸⁾

A partir de esta idea, un estudio piloto en el 2010 de la revista *Adv Neonatal Care*, determina la seguridad de la administración en mucosa oral de calostro materno en recién nacidos con peso bajo para la edad, la muestra del estudio fue solamente en 5 pacientes. Los sujetos recibían 0.2ml de calostro en mucosa oral cada 2hrs por 48hrs. Como conclusión se demuestra que es un método sencillo, barato, y bien tolerado incluso en los pacientes más pequeños y enfermos, dejando la ventana a nuevos estudios para la medición de los efectos inmunológicos de esta técnica. ⁽⁸⁾

La alimentación enteral puede causar inestabilidad, es aquí donde la administración por mucosa oral es una alternativa, sin embargo, se mantiene de manera incierta, si esta vía de administración lograría efectos inmuno estimulantes. Otro estudio publicado en la revista *Neonatal intensive care* del 2011 titulado: "A randomized controlled trial of the oropharyngeal administration of Mother's colostrum to extremely low birth weight infants in the first days of life", tuvo como objetivo demostrar si esta vía de administración producía inmuno estimulación en una población de 16 recién nacidos. Como conclusiones se reporta que no hubo diferencia estadísticamente significativa entre 2 grupos (administración de calostro vs placebo) sin embargo se observó una discreta elevación en los niveles de lactoferrina urinaria, IgA urinaria, e IL-10 en aspirados bronquiales, por lo que, se sugiere realizar pruebas con mayores muestras. ⁽⁹⁾

En el 2015 la sociedad Americana de Pediatría publica un ensayo controlado aleatorizado con el objetivo nuevamente de demostrar los efectos inmunológicos en la administración de calostro orofaríngeo, en esta ocasión, el estudio involucro a 48 recién nacidos, se administró 0.2ml de calostro materno estéril por mucosa oral cada 3 horas por 3 días comenzando a las 48-96hrs de vida. Se midieron concentraciones de inmunoglobulina A, lactoferrina, entre otras, en orina y saliva a las 24hrs, 8 y 15 días de vida. El estudio concluye que la administración de calostro materno por mucosa oral podría disminuir la incidencia de sepsis clínica, al inhibir la secreción de inmunoglobulinas pro-inflamatorias e incrementar los niveles de inmunoglobulinas protectoras circulantes en pacientes prematuros, invitando a realizar series de estudios más largos para garantizar estos hallazgos. ⁽⁸⁾

Otros estudios precedentes en nuestro idioma son, el titulado: "Efectos de la administración de calostro oro faríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A" aplica una metodología similar a los estudios precedentes, obteniendo los siguientes resultados: IgA sérica aumentó de forma estadísticamente significativa en el grupo de intervención (p 0,001) y en el grupo

control ($p < 0,001$). Al mes de vida, los niveles de IgA sérica fueron significativamente mayores en el grupo de intervención que en el grupo control ($p < 0,026$). Concluyendo: este estudio sugiere que la administración de calostro orofaríngeo favorecería el desarrollo del sistema inmunológico de los recién nacidos prematuros y recién nacidos con bajo peso al nacimiento a través del aumento de IgA al mes de vida. ⁽¹⁹⁾

4. Justificación

La sepsis neonatal sigue siendo un problema de salud de gran importancia dado que presenta un alto grado de letalidad, un aumento considerable en los días de estancia hospitalaria y en los gastos económicos derivados de la atención. Con la elaboración de este trabajo, pretendemos demostrar que la administración del calostro materno por mucosa oral, puede disminuir la incidencia de la sepsis neonatal temprana o mejorar la respuesta inmunológica cuando ésta ya está en curso.

5. Planteamiento del problema

¿Existe relación entre la administración de calostro materno por mucosa oral y la disminución de sepsis neonatal temprana?

6. Objetivos

a. Generales

Determinar que la administración temprana de calostro por mucosa orofaríngea disminuye la incidencia de Sepsis temprana en recién nacidos prematuros en la unidad de cuidados intensivos del HGZN.

b. Específicos

Determinar que la administración de Calostro por mucosa oral, disminuye la respuesta de los reactantes de fase aguda

Determinar que la administración de calostro por mucosa oral, disminuye los índices de sepsis en la citometría hemática.

Determinar que en el grupo con administración de calostro por mucosa oral, se presenta recuperación bioquímica en menor tiempo.

7. Hipótesis del estudio

La administración de calostro materno por mucosa oral, disminuye la incidencia de sepsis neonatal temprana.

Hipótesis alterna: la administración de calostro materno por mucosa oral, no disminuye la incidencia de sepsis neonatal temprana

8. Diseño del estudio

Tipo de estudio: Se trata de un estudio experimental, observacional, comparativo, prospectivo, longitudinal.

Muestra: Para nuestro estudio requerimos comparar 2 grupos de recién nacidos, 30 en cada uno, total de nuestra muestra de 60 pacientes.

Ubicación espacio – Este estudio se realizó en el hospital general zona norte de Puebla, en los pacientes ubicados en la unidad de cuidados intensivos neonatales, en el periodo de febrero del 2016 a marzo del 2017. El análisis y comparación de datos se realizó en el periodo de marzo a junio del 2017.

Nuestra población fuente: Todos los recién nacidos en HGZN

Población elegible: Recién nacidos ingresados a la Unidad de cuidados intensivos neonatales

Población participante: recién nacidos prematuros, ingresados a la UCIN, con factores de riesgo para sepsis neonatal temprana

Criterios de inclusión: Recién nacidos prematuros de 28 a 34sdg, Ingresados a la unidad de cuidados intensivos, que permanezcan en ayuno.

Criterios de exclusión: patologías incompatibles con la vida o con pronóstico malo a corto plazo, pacientes ingresados a la UCIN provenientes del área de urgencias o por traslado de otra unidad hospitalaria, pacientes que fallezcan en el primer día de vida.

Criterio de eliminación: Inicio de alimentación enteral, aplicación errónea de calostro materno o solución glucosada al 5%, utilización de sucedáneos de leche humana como sustituto de calostro.

Aleatorización: Para decidir que paciente entraría a cada grupo, se asignó en función del día de ingreso del paciente. Si se encontraba en día par, se asignaba al grupo al que se aplicaría calostro materno, nombrado como grupo A. De ser fecha impar, se asignaría al grupo que recibiría solución glucosada, nombrado como grupo B.

Estrategia de trabajo: aquellos pacientes que cumplían con los criterios de inclusión para entrar al protocolo, se solicitaba a las madres, realizar la extracción de calostro materno, con el apoyo de personal de enfermería, ya fuera que la madre aún se encontrara en áreas de hospitalización, o si era egresada, apoyo con el servicio de lactario de nuestra unidad hospitalaria. Se aplicó mediante jeringas de insulina, la cantidad de 0,2ml ya sea de calostro materno o solución glucosada en los grupos respectivos, en cavidad oral. La administración se realizó cada 3 horas durante los primeros 7 días de vida.



9. Material y métodos

Se necesitó apoyo del personal de enfermería a cargo de los pacientes para la aplicación de calostro materno o solución glucosada. Apoyo y cooperación del personal médico del servicio de neonatología para dar la indicación de la administración de calostro o solución glucosada.

Apoyo de equipo de cómputo, programas de procesador de textos, Word 2013, así como de hojas de datos Excel 2013 para los concentrados de datos, programa para análisis de datos estadísticos Epidat 3.1. Apoyo de impresiones, hojas, bolígrafos, lápiz, borradores.

Material para toma de muestras de laboratorio: guantes, torundas, agujas, jeringas, tubos para muestras, medios de cultivo, así como batas y campos estériles,

Accesos a los expedientes clínicos: datos de identificación del paciente, notas médicas, diagnósticos, registros de laboratorios, hojas de enfermería: registros de signos vitales, eventualidades, balances hídricos, de cada paciente.

Se elabora hoja de registro con los siguientes datos

- Signos clínicos: Fiebre, apnea, taquipnea, diestres respiratorio, balance positivo
- Resultados de laboratorio: leucopenia, leucocitosis, incremento en PCR
- Alteraciones hemodinámicas: hipotensión, taquicardia, alteraciones de perfusión en la piel, disminución de uresis, incremento en déficit de base, cultivos positivos.

Definición de variables:

Variable	Positivo	Negativo
Signos clínicos:		
Fiebre	Temperatura >38GC	Temperatura <38GC
Apnea	Pausa respiratoria >15 segundos, o cualquier duración acompañada de bradicardia o cianosis	Ausencia de eventos de apnea
Taquipnea	FR >60	FR <60
Diestres respiratorio	SA >2	SA <2
Balance positivo	Ingresos > egresos	Balance neutro o egresos > ingresos
Resultados de laboratorio		
Leucopenia	leucos totales < 9x10 ³ μl	leucos totales > 9x10 ³ μl
Leucocitosis	leucos totales >30,000 x10 ³ μl	cifra de leucos <30,000 x10 ³ μl
PCR	>15mg/dl	<15mg/dl

Alteraciones hemodinámicas		
Hipotensión	TAM <30mmhg	TAM >30mmhg
Taquicardia	FC >180lpm	FC <180lpm
Alteraciones en perfusión de piel	Cambios de coloración, cambios de temperatura pulso periférico débil.	Ausencia de cambios de coloración, cambios de temperatura o pulso periférico débil
Disminución de uresis	Uresis < a 0,5mlkg/hr.	Uresis > 0,5mlkg/hr
Incremento en déficit de base	BE >3	BE entre -3 y +3
Cultivos positivos	Al menos 2 cultivos con crecimiento en los primeros 7 días de vida	Cultivo sin crecimiento o con reporte de contaminación de la muestra

Se consideró caso positivo para sepsis neonatal cuando el paciente cumplía 1 criterio de cada una de las 3 categorías.

Los resultados finales fueron llevados a tablas de contingencia, para establecer la incidencia acumulada, razón de momios y determinar si es que en el grupo de recién nacidos que recibió calostro materno en mucosa oro faríngea, la incidencia de sepsis fue menor respecto al grupo de solución glucosada, y si esta diferencia es estadísticamente significativa.

Posteriormente se realizó comparación de evolución clínica, controles laboratorios indicativos de sepsis incluyendo gasometrías, citometrías hemáticas, marcadores inflamatorios como proteína C reactiva y velocidad de sedimentación globular, los cuales son los que se encuentran disponibles en nuestra unidad hospitalaria. Los controles de laboratorio fueron realizados a las 24hrs de vida, al tercer y séptimo día de vida.

10. Resultados

Se analizaron los expedientes y observación en la evolución de 60 pacientes, 30 en cada grupo, entre los cuales no se presentó complicaciones al momento de la administración de calostro materno o solución glucosada por oro faringe pese a que algunos de los pacientes se encontraban con ventilación mecánica, inestabilidad hemodinámica u otras comorbilidades.

En ambos grupos se dieron manifestaciones clínicas de sepsis temprana, entre las principales encontramos: distermias, hipoglicemia o hiperglicemia, necesidad de asistencia ventilatoria, hipotensión, taquicardia etc. En cuanto a las alteraciones bioquímicas, en el primer día de vida, encontramos: acidosis metabólica al nacimiento en 78% (N=47), proteína C reactiva positiva en el 98% (N=58) de los casos, algunas muestras solo con reportes cualitativos. El estudio con pro calcitonina no estuvo disponible para todos los pacientes debido a su escasez en nuestra unidad hospitalaria. En cuanto a las alteraciones en la citometría hemática, podemos encontrar: si tomamos la cifra de 30,000 leucocitos como límite alto para considerar leucocitosis, que solo el 30% de los pacientes cumplieron con este criterio. 15% de los pacientes presentó trombocitopenia (menos de 100,000 plaquetas). Respecto a los controles en los días 3 y 7 de vida, se observó una disminución de hasta el 40% en la cifra total de leucocitos en el grupo que recibió calostro materno, en comparación con el grupo al que se administró solución glucosada. Las cifras de PCR y VSG permanecieron positivas en ambos grupo. Se realizó toma de cultivos al momento de colocación de onfalocisis (primeras horas de vida), hemocultivos periféricos, uro cultivos, cultivos de punta de catéteres (primeros 7 días de vida), de los cuales solo 10% fueron positivos, los microorganismos aislados fueron: staphylococcus epidermidis, blastoconidios y pseudomona aeuroginosas.

De los 60 pacientes, 47 cumplieron nuestros criterios para sepsis neonatal temprana, 20 del grupo de calostro y 27 del grupo al que se administró glucosada.

En el análisis de datos estadísticos se utilizaron tablas de contingencia de 2x2 simples, mostrando los siguientes resultados:

En cuanto a nuestra relación de prevalencia: la incidencia acumulada de sepsis para el grupo de calostro fue de 0,661290 o 66,1%, mientras que la incidencia acumulada de sepsis en el grupo de glucosa fue de 0,887097 o 88,7%, lo que muestra un mayor riesgo de presentar sepsis en el grupo que recibió solución glucosada al 5%. El riesgo relativo fue de 1,341463. El Odds Ratio de 0,248485 (IC 0,065189 – 0,947166). Prueba de Ji cuadrado de asociación nos da valor de $P=0,0335$ corrección de Yates $P=0,0684$, prueba de Fisher valor P unilateral 0,0287, bilateral 0.0575).

11. Discusión

Los componentes del calostro son especialmente protectores durante la primera semana de vida, cuando el recién nacido se encuentra en alto riesgo de desarrollar infecciones, sin embargo, el tracto gastrointestinal inmaduro, y la presencia de comorbilidades que causan hipo perfusión en el intestino, usualmente imposibilita la alimentación durante esta etapa. Esto, aunado al ayuno y el uso de antibióticos, favorece la atrofia intestinal y a un patrón anormal de colonización intestinal con consecuencias finales como intolerancia a la alimentación y aumento en infecciones nosocomiales.

Como consecuencia, existe una necesidad urgente de administrar calostro materno de maneras habitual, siendo la administración por mucosa oral, una opción potencial.

La administración por mucosa oral, no es lo mismo a administración vía oral, ya que esta última implica la deglución resultando en absorción gástrica. La administración por mucosa oral implica colocar pequeñas cantidades de líquido de manera directa en la cavidad oral con la intención, de que sea absorbido por mucosas.

Existe evidencia suficiente para soportar que la administración en mucosa oral, estimula e interactúa con el tejido linfóide asociado a mucosas. Estudios previos demuestran el incremento en niveles urinarios de lactoferrina, inmunoglobulina A, en pacientes en los que se administra calostro materno, así como interleucina 1 β e interleucina 8.

Pese a los grandes avances en estudios alrededor del mundo acerca de la sepsis neonatal, aún existe una falta de consenso en cómo definir la entidad. Siendo considerado tanto aspectos clínicos, como varios marcadores bioquímicos, sin ser ninguno de estos, el Gold estándar para definir que pacientes presentan sepsis neonatal. Los consensos actuales de sepsis en Pediatría, no han sido adaptados a pacientes neonatos prematuros. Existe una gran heterogeneidad entre diversos estudios, para definir sepsis neonatal, por ejemplo, algunos incluyen: PCR, conteo total de células blancas, acidosis metabólica, estudios de laboratorio inespecíficos, índice B/N, neutropenia, fibrinógeno, trombocitopenia, hiperglicemia o hipoglicemia. En muchos casos, hubo variabilidad para definir un resultado de laboratorio anormal. Los hallazgos clínicos fueron incluidos en solo 60% de los estudios, e incluían: alteraciones inespecíficas, taquicardia, bradicardia, hipotensión, pobre perfusión, taquipnea, necesidad de ventilación, necesidad de incremento de oxígeno, temperatura anormal, letargia, hipotonía, convulsiones, problemas para la alimentación. En algunos reportes la definición de sepsis fue definida por la duración de tratamiento antibiótico (al menos 5 o más días).

La definición aplicada de Pediatría para sepsis incluye el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica más cultivos positivos. Para definir respuesta inflamatoria sistémica se necesita un conteo anormal de células blancas, el incremento o

descenso de >10% de neutrófilos inmaduros. Existen muchos factores que pueden alterar la cifra de células blancas en el recién nacido, incluyendo: hipertensión materna, el método de resolución del embarazo, sexo, las horas de nacido, la toma de muestra, edad gestacional. Por otro lado, también existe una enorme variabilidad en la interpretación del conteo de células banda, lo que disminuye la confiabilidad del criterio índice B/N.

El criterio de temperatura anormal en sepsis, tiene limitaciones significativas en neonatos prematuros. Los neonatos prematuros manifiestan una falta en el control de temperatura debido a la inmadurez fisiológica que amerita el uso de incubadoras. Por lo que la hipotermia se puede deber a la falta de calor proporcionado, en lugar de sepsis.

Aunque para muchos la definición de sepsis, se da al momento de obtener cultivos positivos, la sensibilidad del estudio varía de 36 – 51%. Otros problemas al momento de interpretar cultivos es la posible contaminación de la muestra, la escasa bacteriemia que se desarrolla en el recién nacido aunado a la escasa muestra causando falsos negativos, y finalmente se debe considerar los organismos no bacterianos como agentes etiológicos.

Es difícil obtener una definición estática de sepsis, un paciente puede que cumpla los criterios bioquímicos, pero no presentar datos clínicos, sobre todo porque la sepsis es un proceso dinámico, complejo y heterogéneo. Se hace hincapié en la necesidad de llegar a una definición que se logre adaptar a la complejidad y cambios dinámicos constantes que presenta el recién nacido prematuro.

Para finalidades de este estudio, se tomó a consideración los siguientes criterios para sepsis neonatal de investigaciones previas en recién nacidos: al menos 1 de cada categoría (International Sepsis Definitions Conference 2011): ⁽¹¹⁾

- Signos generales: Fiebre, apnea, taquipnea, distress respiratorio, balance positivo
- Resultados de laboratorio: leucopenia, leucocitosis, incremento en PCR,
- Alteraciones hemodinámicas: hipotensión, taquicardia, alteraciones de perfusión en la piel, disminución de uresis, incremento en déficit de base, cultivos positivos.

Nuestra población de pacientes no se encontraba exenta de factores de riesgo, tanto materno como perinatal, para el desarrollo de sepsis. La gran mayoría de nuestros pacientes ameritaron ventilación mecánica y otros procedimientos invasivos, además de estar expuestos, desde su ingreso a antibiótico terapia. Todos estos son factores que favorecieron la aparición de sepsis neonatal temprana en nuestra población, teniendo en cuenta este punto. ¿Es la administración de calostro materno por mucosa oral suficiente para evitar el desarrollo de sepsis neonatal temprana?

La mayor parte de nuestros pacientes presentaron al menos un indicio de cada categoría para sepsis desde las primeras 24hrs y 72hrs de vida, de nuestros 2 grupos con 30 pacientes cada uno, 20 del grupo de administración de calostro presentaron sepsis, mientras que en el grupo de administración de glucosada fueron 27. Lo que se traduce en un 90% de pacientes con sepsis en el grupo B (solución glucosada, y 60% del grupo A (grupo de calostro).

Analizando nuestros resultados, tenemos que nuestra cifra de riesgo relativo habla de la posibilidad de que la exposición a calostro por mucosa oral, podría ser un factor protector contra la sepsis neonatal. Al analizar el OR en el grupo de calostro, nuestros datos sugieren, que en este grupo, existe 2 veces más posibilidad de que el calostro materno por mucosa oral, prevenga la sepsis en comparación con el grupo que recibió solución glucosada. Respecto al grupo que recibió solución glucosada, al analizar el OR obtenemos valores >1 , lo que se traduce en que el no haber estado expuesto al calostro materno por mucosa oral, tiene 9 veces más riesgo de desarrollar sepsis. Sin embargo, al comparar ambos grupos, la relación que se establece numéricamente, nos dice que NO existe un factor de protección contra la sepsis, en el grupo que se encontró expuesto al calostro por absorción en mucosa oral respecto al que no lo recibió.

El resultado de "P" con base en Ji- cuadrada, al ser $>0,05$ acepta nuestra hipótesis nula. Traducido en porcentaje, existe 3,3% de riesgo de presentarse o no la sepsis neonatal, lo cual no es suficiente para modificar la incidencia de sepsis neonatal temprana con la administración de calostro por mucosa oral.

Nuestra incidencia de sepsis neonatal se asemeja a estudios previos realizados de aplicación de calostro materno contra otro grupo control, obteniendo: 50% vs 92%, $P = .003$). La variabilidad entre estudios se puede deber a la falta de unificación en criterios para sepsis neonatal temprana que se adapte al paciente prematuro.

Se necesitan mayores estudios para poder corroborar nuestros resultados. Donde el tamaño de la muestra sea mayor, e idealmente contar con criterios de sepsis neonatal en prematuros unificados.

Se observó una disminución significativa en la cifra de leucocitos totales, de hasta el 40% en el grupo de pacientes que recibían calostro materno, en comparación con el grupo de solución glucosada. Esto corrobora con los hallazgos en estudios previos en los que, se presume el actuar de las moléculas bio activas del calostro materno como inmuno moduladores. No hubo modificación en otros reactantes de fase aguda o en otros parámetros de la citometría hemática

Pese a la evidencia de mejora bioquímica en el grupo de pacientes que recibió calostro, el curso clínico fue semejante al grupo con solución glucosada. No hubo modificación en los días de estancia intrahospitalaria, disminución en las necesidades de oxígeno, apoyo ventilatorio o aminérgico.

12. Conclusiones

1. Se pudo observar que la incidencia de sepsis neonatal fue cuantitativamente menor en el grupo al que se le administro calostro materno, respecto al de solución glucosada. Estadísticamente, el OR obtenido, no muestra una tendencia numérica a que el calostro materno por mucosa oral, funcione como un factor protector contra sepsis neonatal. La aplicación de calostro por mucosa oral no disminuye la incidencia de sepsis neonatal temprana. Nuestra muestra llega a ser insuficiente, dando lugar a un error tipo II, obteniendo un falso negativo, por lo que se invita a realizar nuevos y más grandes estudios.
2. No se observó cambios en los reactantes de fase aguda en ambos grupos. Los estudios de VSG y PCR continuaron positivos en ambos grupos.
3. Hubo disminución en la cifra de leucocitos totales en el grupo que recibió calostro materno respecto al grupo que recibió solución glucosada. No hubo otros cambios en otros parámetros en la citometría hemática.
4. Pese a la mejora bioquímica, no hubo modificación en la evolución clínica (Días de estancia intrahospitalaria, disminución en las necesidades de oxígeno etc.), entre ambos grupos.
5. Como hallazgos encontramos que la administración de calostro materno por mucosa oral es una manera segura, barata y a nuestro alcance, para lograr aprovechar los beneficios de la leche humana cuando la alimentación enteral no es posible.
6. Se necesita realizar un consenso acerca de una definición de sepsis neonatal que se adapte al paciente prematuro, sobre todo con la finalidad de unificar criterios útiles para la investigación científica.

12. Definiciones operacionales:

Administración enteral: administración por vía oral, implica absorción por mucosa gástrica e intestinal.

Administración orofaríngea: colocación en mucosa orofaríngea para su absorción por mucosa oral.

Alteración en perfusión de piel: Cuando hay fluctuaciones en la circulación de la sangre o en el flujo, causan alteración de la perfusión, hay diferentes síntomas que se manifiestan de diversas maneras, dependiendo de la región afectada, en el caso de la piel se puede observar: cambios de coloración, cambios de temperatura pulso periférico débil.

Apnea: interrupción de la respiración durante más de 15 segundos o de cualquier duración si va acompañada de cianosis y bradicardia.

Balance positivo: cuando existen más ingresos de líquidos que pérdidas.

Calostro: Fluido amarillento y espeso de alta densidad y escaso volumen, segregado por las glándulas mamarias, durante el embarazo, hasta periodo post parto inicial.

Déficit de base: cantidad de base requerida para volver el pH de la sangre de un individuo al valor normal (pH 7.4). Usualmente el valor es reportado en unidades de (mEq/L). El valor normal está en alguna parte entre -3 y +3.

Diestres respiratorio: patología respiratoria más frecuente en el recién nacido prematuro. Típicamente afecta a los recién nacidos de menos de 35 semanas de edad gestacional (EG) y es causada por déficit de surfactante, sustancia tenso activa producida por los neumocitos tipo II que recubre los alvéolos

Fiebre: temperatura mayor a 38GC.

Hipotensión: valores de, tensión arterial media (TAM) menores a 30 mmHg

Leucocitosis: cifra de leucos totales mayor a $30,000 \times 10^3/\mu\text{l}$

Leucopenia: cifra de leucos totales menor a $9 \times 10^3/\mu\text{l}$

Prematurez: Se dice que un niño es prematuro cuando nace antes de haberse completado 37 semanas de gestación. Normalmente el embarazo dura unas 40 semanas.

Prematuro extremo: al recién nacido menor de 28 semanas de gestación.

Prematuro medio: al recién nacido entre las 28 – 32 semanas de gestación.

Prematuro tardío: al recién nacido entre las 32 - 37 semanas de gestación.

Proteína C reactiva: La PCR es producida por el hígado y por las células grasas (adipocitos). Se trata de un miembro de la clase de reactantes de fase aguda que aumentan los niveles de manera espectacular durante los procesos inflamatorios que ocurren en el cuerpo. Se considera positiva al ser mayor a >15mg/dl,

Sepsis neonatal: síndrome clínico caracterizado por el inicio de alteraciones hemodinámicas y metabólicas secundarias a un proceso infeccioso que puede desencadenar una respuesta inflamatoria sistémica anormal.

Sepsis neonatal temprana: manifestada de manera clínica en las primeras 72 horas de vida.

Sepsis neonatal tardía: manifestada posterior a las primeras 72hrs de vida.

Taquicardia neonatal: frecuencia cardíaca mayor a 180 latidos por minuto.

Taquipnea neonatal: frecuencia respiratoria mayor a 60 respiraciones por minuto.

Uresis: micción. La uresis promedio en el recién nacido es de 2-5mlkghr. Se considera disminución de uresis a cifras menores a 0,5mlkghr.

13. Bibliografía

1. Guía de práctica Clínica: Intervenciones de enfermería en la atención del recién nacido prematuro; México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013.
2. Dessì A, Pravettoni C, Ottonello G, Birocchi F, Cioglia F, Fanos V. Neonatal sepsis. *J Pediatr Neonat Individual Med.* 2014;3(2):e030273. doi: 10.7363/030273
3. Prevención, diagnóstico y tratamiento de sepsis y choque séptico de. Recién nacido en el segundo y tercer nivel de atención, México; secretaria de salud; Noviembre 2012
4. Marzia Giribaldi y cols; Biological and Nutritional Aspects of Human Milk in Feeding of Preterm Infants; *Food and Nutrition Sciences*, 2012, 3, 1682-1687
5. Guido E. Moro, Sertac Arslanoglu et al; Human Milk in Feeding Premature Infants Capítulo XII. Human Milk in Feeding Premature Infants: Consensus Statement; *JPGN Volume 61*
6. Juyoung Lee, MDa, Han-Suk et al; Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT *PEDIATRICS Volume 135*, number 2, February 2015
7. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely lowbirth- weight infants. *Adv Neonatal Care.* 2010;10(4)
8. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives, *J Perinatol.* 2009;29(1):1–7
9. Rodriguez NA, Groer MW, Zeller JM. A randomized controlled trial of the oropharyngeal administration of mother's colostrum to extremely low birth weight infants in the first days of life. *Neonatal Intensive Care.* 2011;24(4)
10. James L. Wynn MD and Cols; time for a neonatal-specific consensus definition for sepsis; *Peditric clinical care med.* 2014 Julio; 15 (6): 523 – 528.
11. Mitchell M. Levy y cols; 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference; *Intensive Care Med (2003)* 29:530–538 DOI 10.1007/s00134-003-1662-x
12. Arthur I. Eidelman, MD; Richard J. Schanler, MD; EXECUTIVE SUMMARY Breastfeeding and the Use of Human Milk *PEDIATRICS Volume 129*, Number 3, March 2012
13. Olivia Ballard, JD, PhD; Ardythe L. Morrow, PhD, MSc; Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors *Pediatr Clin North Am.* 2013 February; 60(1): 49–74. doi:10.1016/j.pcl.2012.10.002
14. Dellinger et al; Campaña para sobrevivir a la sepsis: recomendaciones internacionales para el tratamiento de sepsis grave y choque séptico, 2012 Febrero de 2013, Volumen 41, Número 2

15. Kari A. Simonsen, Ann L. Anderson-Berry; Early-Onset Neonatal Sepsis; 10.1128/CMR.00031-13. Clin. Microbiol. Rev. 2014, 27(1):21. DOI: 10.1128/CMR.00031-13.
16. Oeser. Clinical Trials in neonatal sepsis, J Antimicrobial Chemotherapy 2013; 68: 2733-2745 doi: 10.1093/jac/dkt297 Advance Access Publication 30 July 2013
17. Olicia Ballard PhD; Ardythe L. Morrow; human milk composition: Nutrients and Bioactive factors; Pediatric Clinic of North America; 2013 february; 60 (1): 49-74 doi: 10.1016/j.pcl.2012.10.002
18. J F MURPHY, M L NEALE, AND N MATTHEWS; Antimicrobial properties of preterm breast milk cells; Archives of Disease in Childhood, 1983, 58, 198-200
19. Estefanía Martín Álvarez; Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A; Nutr Hosp. 2016; 33(2):232-238