

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

---

“Efecto de la Calostroterapia sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros con muy bajo peso: Revisión sistemática”

---

**Área de Investigación:**

Mortalidad materna e infantil

**Autor:**

Ruiz Ávila, Violeta Noemi

**Jurado Evaluador:**

**Presidente:** Lozano Peralta, Katherine Yolanda

**Secretario:** Peralta Chávez, Víctor

**Vocal:** Jara Morillo, Jorge Luis

**Asesor:**

Capristán Díaz, Edwin Arturo

**Código Orcid:** <https://orcid.org/0000-0001-7373-1777>

**Trujillo-Perú**

**2022**

**Fecha de sustentación:** 2022/22/04

# INDICE

DEDICATORIA.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
RESUMEN.....	5
ABSTRACT.....	6
I. INTRODUCCION.....	7
1. Formulación del problema.....	12
2. Objetivos.....	12
General.....	12
Específicos.....	12
3. Hipótesis.....	12
II. METODO.....	13
A. Criterios para la consideración de los estudios.....	13
B. Métodos de búsqueda.....	13
C. Colección y análisis de datos.....	13
D. Definición operacional de variables (TABLA 1).....	15
E. Aspectos éticos.....	15
III. RESULTADOS.....	17
ESTUDIOS SELECCIONADOS.....	17
Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios (FIGURA 1) .....	18
Características de ellos estudios incluídos (TABLA 2) .....	19
Características de los estudios excluídos (TABLA 3) .....	20
A. ESTUDIOS INCLUIDOS.....	22
B. ESTUDIOS EXCLUIDOS.....	22
C. RIESGO DE SEGGOS DE ESTUDIOS INCLUIDOS .....	23
IV. DISCUSION.....	24
V. CONCLUSIONES .....	27
VI. RECOMENDACIONES.....	28
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	29
HILO DE BUSQUEDA EN BASES DE DATOS (ANEXO 1).....	34

## **DEDICATORIA**

A mis padres, Adrián Ruiz y Catalina Avila. Por el tremendo sacrificio que hicieron y aún hacen por mí, dándome fortaleza y apoyo incondicional. Como dice mamá, no sabíamos a lo que nos íbamos a enfrentar cuando ella dijo: estudiaré medicina.

Somos seis hermanos, pero en alma y corazón SÓLO UNO.

Esto es para ustedes.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios, quien me permitió conocerlo y sé que es por su favor que ahora  
estoy aquí, cumpliendo el anhelo de mí corazón.

A mis grandes pilares, mis padres y hermanos. Soy tremendamente  
benedicida.

A mi asesor, Edwin Capristan; por su confianza y paciencia.

Muchas Gracias.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto de la Calostroterapia en recién nacidos prematuros con muy bajo peso sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa.

**Métodos:** Revisión sistemática de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), registrados en cinco bases de datos y seleccionados bajo criterios de inclusión y exclusión. Se comparó la administración de calostro orofaríngeo (CO) versus sin CO en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer ( $\leq 1500$  gramos y EG  $\leq 32$  semanas) dentro de las 24 horas.

Los autores revisaron de forma independiente la calidad metodológica de cada ensayo.

**Resultados:** En total, fueron tres estudios que se incluyeron en la revisión sistemática. Con 708 participantes (grupo CO: 355; grupo sin CO: 353) los desenlaces encontrados, básicamente secundarios; surgieron que la Calostroterapia no demostró diferencias significativas sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa.

**Conclusiones:** Nuestros datos obtenidos no demostraron concordancia significativa (entre ECA) con efectos beneficiarios de la Calostroterapia sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer. Pero se hace hincapié en la necesidad de más ECA, con un tamaño de muestra adecuado y resultados clínicos validados en esta población.

**Palabras clave:** Recién nacidos prematuros con muy bajo peso, calostro, tiempo de estancia hospitalaria, tiempo de alimentación enteral completo.

## ABSTRACT

**Objective:** Determine the effect of Colostrum therapy in preterm neonates with very low birth weight on the reduction of the length of hospital stay and the time to reach full enteral feeding.

**Methods:** Systematic review of randomized controlled clinical trials, registered in five databases and selected under inclusion and exclusion criteria. Oropharyngeal colostrum (CO) was compared without CO in very low birth weight preterm infants ( $\leq$  1500 grams and GA  $\leq$  32 weeks) within 24 hours.

The authors independently reviewed the methodological quality of each trial.

**Results:** In total, three studies were included in the systematic review. With 708 participants (OC group: 355; group without OC: 353) the outcomes found were basically secondary; appeared that Colostrotherapy didn't demonstrate significant differences in the reduction of the time to reach full enteral feeding and the length of hospital stay

**Conclusions:** Our data obtained did not demonstrate significant concordance (between RCTs) with beneficial effects of Colostrotherapy on the duration of time to reach full enteral feeding and the length of hospital stay in preterm infants with very low birth weight.

But we emphasize the need for large RCT with an adequate sample size and validated clinical outcomes in preterm neonates.

**Keywords:** Very low birth weight preterm infants, colostrum, length of hospital stay, full enteral feeding time.

## I. INTRODUCCION

### Marco teórico

Los recién nacidos prematuros presentan problemas respiratorios, cardiovasculares, inmunitarios e incluso emergencias nutricionales. Dicha condición, un problema de salud pública, con una incidencia mundial de 15 millones (10%) según la OMS conlleva a más de un 47% de muertes antes de los 5 años de edad, debido a la respuesta inmune embotada y subdesarrollada. <sup>(1)</sup> Haciendo el trabajo de los neonatólogos crucial que consiste no sólo en mantener vivos a éstos recién nacidos, sino también en optimizar su calidad de vida al brindar una nutrición completa y óptima, con la finalidad de evitar pérdidas excesivas de peso, ayudar al adecuado desarrollo morfológico y cognitivo, madurez gastrointestinal y reducir riesgo de complicaciones. <sup>(2), (3)</sup>

Lamentablemente, al no ser funcionalmente inmunocompetentes y no tener barreras naturales de defensa preparadas con capacidad de contención, la exposición a diversos patógenos en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) puede llegar a ser letal.

Los prematuros tienen necesidades metabólicas mayores en comparación con los neonatos a término. Su inmadurez neurológica altera la coordinación adecuada de los mecanismos de succión y deglución; sumado a ello, la inmadurez intestinal o subdesarrollada conlleva a una menor tolerancia al inicio de la alimentación enteral. <sup>(4)</sup> <sup>(5)</sup> Todo esto conlleva a una nutrición inadecuada, deficiente y de inicio tardío, competencia inmunitaria deficiente, mayor susceptibilidad a infecciones y estadía hospitalaria prolongada. <sup>(6)</sup>

Durante el desarrollo intrauterino, el feto ingiere líquido amniótico, permitiéndole su crecimiento y desarrollo adecuado, sobre todo, durante el tercer trimestre. Este evento nutricional que contiene biofactores inmunológicos, protectores y tróficos para la maduración intestinal se detiene en los recién nacidos prematuros. <sup>(7)</sup>

Es necesario iniciar la alimentación nutricional lo más pronto posible, en las primeras horas. La pregunta es, que tipo de nutrición sería la adecuada en esta población

vulnerable. Según estudios; la alimentación enteral tiene mayor ventaja. Pero el inicio tardío demostró asociación con atrofia gastrointestinal, alteración de la microbiota intestinal (organismo inmunitario más grande y complejo del cuerpo, componen aproximadamente el 80% de células inmunológicas), disminución de la secreción de hormonas gastrointestinales, disminución de la motilidad intestinal y la adaptación funcional de éste. Asimismo, también genera alteraciones profundas en el neurodesarrollo cuyas repercusiones llegan a ser irreversible si sobrepasan las 4 semanas de retraso. <sup>(8), (9), (10)</sup>. Caso contrario ocurre con la alimentación enteral temprana, que brinda múltiples beneficios y es la vía preferida para recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacer.

El otro tipo de apoyo nutricional es mediante la nutrición parenteral, la cual se asocia a mayores complicaciones tanto infecciosas como metabólicas, mayor estancia hospitalaria y alteraciones en el crecimiento y desarrollo.

Diversos estudios se enfocaron en demostrar que la leche materna un fluido natural, biológico y dinámico; es el alimento ideal y completo para el recién nacido, ya sea a término o pretérmino; ya que tiene capacidad de adaptarse según los requerimientos nutricionales e inmunológicos a medida que crece y se desarrolla. <sup>(11), (12), (13)</sup>

La primera leche materna en secretarse es el calostro (líquido de oro), sustancia que difiere con respecto al de un neonato a término, debido a su composición y puede mantenerse aproximadamente durante el primer mes de vida en recién nacidos prematuros. Normalmente se produce durante los primeros 3 a 5 días y cuando las uniones del epitelio de la glándula mamaria aún están abiertas, de forma que permite el transporte paracelular de sustancias inmunológicamente activas desde la circulación materna hasta la leche. Su función es muy importante para la nutrición durante el proceso de transición y adaptación desde el medio intrauterino al extrauterino. <sup>(14), (15), (16)</sup>

Está compuesta por abundantes factores que brindan protección biológica. Su provisión es reconocida como terapia inmunológica oral (el primer estimulador inmunológicos) para bebés prematuros en comparación de la leche materna de transición y madura. Tiene elevadas concentraciones de IgA, factores de crecimiento, lactoferrina, lisozima, citocinas, oligosacáridos, antioxidantes y otros componentes,

cuyos beneficios son de carácter inmunológico, antiinflamatorio, antiinfecciosos los cuales reducen los índices de morbimortalidad. <sup>(17), (18)</sup>

La administración de calostro en un pequeño volumen (0,2 mililitros) en la mucosa de la cavidad oral, en ambos carrillos derecha e izquierda, cada 3 ó 4 horas genera interacciones entre las citocinas del calostro con el tejido linfoide asociado a la orofaringe OFALT (anillo de Waldeyer; primera salvaguarda que regula la entrada de leche materna, bacterias o fármacos), para luego estimular y absorberse directa y sistemáticamente a través del OFALT. Y éste promueve la diferenciación de la barrera inmunológica del intestino GALT. <sup>(19), (20), (21)</sup>

Según estudios, existe la posibilidad de una interacción de sinergismo bioquímico entre la leche materna y la saliva en el bebé, potenciando la inmunidad innata temprana. <sup>(22), (23)</sup>

Durante la lactancia en recién nacidos con capacidad de succión directa del pecho de la madre, se ejerce un potente doble estímulo protector, uno a través de la estimulación al tejido linfoide orofaríngeo y otro a nivel intestinal. Evento que en los recién nacidos prematuros con muy bajo peso hospitalizados en la UCIN está ausente, porque éstos reciben alimentación enteral por sonda nasofaríngea. Motivo por el que esta función puede ser corregida con la Calostroterapia. <sup>(24), (25)</sup>

La Academia Americana de Pediatría (AAP), El Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) del Ministerio de Salud (Minsa), recomiendan la Calostroterapia oral en las primeras horas postparto, para reducir la incidencia de sepsis tardía, enterocolitis necrotizante (NEC), displasia bronquiopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP), reducir el tiempo de estancia hospitalaria, limitar el tiempo al uso de procedimientos invasivos y con ello neumonías, el tiempo en lograr la alimentación enteral completa y lo más importante ayudar al desarrollo adecuado neurológico y evitar secuelas a largo plazo. <sup>(26), (27)</sup>

**Romano-keleer, J. et al.** (Estados Unidos-2017) realizaron un ensayo clínico aleatorio (ECA), en 99 prematuros < 32 semanas con muy bajo peso. Mediante la administración de calostro oral (0,1 ml cada 6 horas por 5 días) dentro de las primeras 48 horas de vida. El resultado obtenido en cuanto al grupo que recibió calostro oral (n= 48) vs el otro que no recibió misma terapia (n= 51), fue favorecedor ya que, se

encontró una reducción significativa de 16 días en el tiempo de estancia hospitalaria en comparación con el segundo grupo (40 y 56 días,  $P = 0.04$ ).<sup>(23)</sup>

**Abd Elgawad, M. et al.** (Egipto-2016) En un ECA, con 200 prematuros < 32 semanas y < 1500 gramos antes de las 24 horas; al grupo intervención le administró calostro oral (0,2 ml cada 2 a 4 horas hasta la alimentación oral completa). Luego, 5 minutos previo al inicio de la alimentación enteral y de ahí en adelante se le adicionaba 0,2 ml más, misma rutina hasta alcanzar la alimentación oral completa. Mientras que el otro grupo, no recibió calostro oral e hizo uso directamente de sonda regular para iniciar la alimentación enteral. En este estudio se concluyó que la administración de calostro previo a la alimentación enteral reduce el tiempo para el inicio de la alimentación enteral completa y también el tiempo de estancia hospitalaria.<sup>(28)</sup>

**Sharma, D. et al.** (India-2017), a través de un RCT sobre 117 prematuros < 30 semanas y < 1250 gramos después de las 24 horas investigaron el efecto del calostro oral versus placebo, sobre la incidencia de NEC, cuyo desenlace no fue favorecedor para el grupo calostro (0,2 ml cada 2 horas por 3 días) ( $P=0,11$ ). Mismo resultado se obtuvo en cuanto al tiempo en lograr la alimentación enteral completa, no mostro reducción significativa ( $P=0,61$ ). Mientras que el tiempo de estancia hospitalaria mostro tener mayor beneficio la administración de calostro ( $P= 0,04$ ) con una diferencia de 7 días.<sup>(29)</sup>

Al no existir un protocolo de administración de calostro oral, donde se establezca un régimen adecuado del inicio, dosis, frecuencia y duración de la terapia para recién nacidos prematuros, sobre todo bebés con muy bajo peso ( $\leq 1500$  gramos) en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Estos procedimientos se dejan al libre albedrío de cada unidad. Pero se sugiere que se debe retrasar el inicio de la alimentación enteral, no más de 48 horas.<sup>(30), (31), (32)</sup>

Actualmente el parto prematuro sigue siendo la principal causa de múltiples enfermedades que amenazan la vida y con costos económicos son altos. La provisión de calostro como terapia inmune o primera vacuna, debe ser en las primeras horas postparto y siempre como primera opción, tal como se indica en nuestro país.

En este estudio; una revisión sistemática pretendemos aportar información sobre la

utilización del calostro como una potencial “terapia inmunológica oral” y no simplemente como un alimento nutricional, tal como teórica y científicamente en algunos estudios es evidencia.

Lograr una alimentación enteral completa es un resultado de salud importante, ya que se relaciona con tasas más bajas de infección y la duración de la estadía en el hospital refleja la condición de los bebés prematuros y los costos médicos implicados. Por lo que, ambos resultados agrupados indican que la Calostroterapia acortaría el tiempo para lograr estos dos objetivos.

Finalmente, reducir la morbimortalidad y secuelas ya sea a corto como a largo plazo durante los primeros días de su internamiento son clave en este periodo para llevar a cabo su maduración y desarrollo adecuado.<sup>(33)</sup> Fundamentalmente permitiendo el desarrollo del eje sistema inmune -microbiota intestinal-cerebro lo antes posible para poder recibir una alimentación enteral completa > 140 mg/kg/d, reducir el tiempo de estancia hospitalaria, por ende, reducir el riesgo de mayores complicaciones, sobre todo neurológicas.

## **1. Formulación del problema:**

¿Cuál es el efecto de la Calostroterapia sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros con muy bajo peso?

## **2. Objetivos**

### **General**

- ✓ Determinar cuál es el efecto de la Calostroterapia sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros con muy bajo peso (RNPT MBPN).

### **Específicos**

- ✓ Determinar el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en RNPT MBPN con la administración de Calostroterapia.
- ✓ Determinar el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en RNPT MBPN sin la administración de Calostroterapia.
- ✓ Determinar el tiempo de duración de la estancia hospitalaria en RNPT MBPN con la administración de la Calostroterapia.
- ✓ Determinar el tiempo de duración de la estancia hospitalaria en RNPT MBPN sin la administración de Calostroterapia.

## **3. Hipótesis**

Ho: La Calostroterapia no tiene efectos sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros con muy bajo peso (RNPT MBPN).

H1: La Calostroterapia tiene efectos sobre la reducción del tiempo de estancia

hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros con muy bajo peso (RNPT MBPN).

## **II. MÉTODO:**

El protocolo de la revisión sistemática ha sido previamente registrado y publicado en prospero (CRD42022310578).

### **A. Criterios para la Consideración de los Estudios**

**a.** Tipos de estudios: Optamos por Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), por el nivel de jerarquía en evidencia científica la cual, justifica mayor validez. Se han excluido los estudios del tipo ensayos clínicos no aleatorizados, estudios observacionales, las mismas revisiones sistemáticas, narrativas y demás estudios de investigación con menor jerarquía en evidencia científica.

**b.** Tipos de participantes: Recién nacidos prematuros de muy bajo peso ( $\leq 32$  semanas al nacer y  $\leq 1500$  gramos) dentro de las 24 horas postparto.

**c.** Tipos de intervención:

- ✓ Intervención: Calostro
- ✓ Comparador: placebo o ninguna

**d.** Tipos de desenlace:

1. Reducción del tiempo de estancia hospitalaria
2. Reducción del tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa

### **B. Métodos De Búsqueda**

**a.** Búsqueda electrónica: Bajo dirección de la pregunta PICO de investigación, previamente formulada, con el grupo de trabajo iniciamos una estrategia de búsqueda avanzada de los artículos primarios que incluimos en este estudio. Las bases que usamos fueron PUBMED, SCOPUS, EMBASE, COCHRANE LIBRARY y WEB OF SCIENCE. Y según la estrategia de búsqueda establecida (ANEXO 1) se obtuvieron los siguientes resultados, En PUBMED 237 artículos, SCOPUS 1044 artículos, COCHRANE LIBRARY 16 artículos, WEB OF SCIENCIE 50 artículos y en EMBASE

un total de 121 artículos como resultado. Posteriormente se creó una carpeta en Zotero con el título: "REVISION SISTEMATICA - CALOSTROTERAPIA" y se exportaron al software RAYYAN donde se incorporan los 1100 artículos obtenidos por medio del Ris. En la siguiente etapa de detección, resolución y eliminación de artículos duplicados (274), quedó un total de 826 artículos.

Finalmente, los revisores de manera individual procedieron a realizar la selección de los artículos basándose en el título y resumen, quedando un total de 26 artículos incluidos para lectura de artículo a texto completo. De los cuales sólo 3 artículos fueron incluidos en la revisión sistemática.

### **C. Colección y Análisis De Datos**

a. Selección de los estudios: Los datos relevantes encontrados en los estudios seleccionados fueron registrados en el software Microsoft Excel. Y se reportó la revisión sistemática siguiendo las recomendaciones PRISMA-P.

De los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados, después de haber eliminado los ensayos clínicos duplicados, se agruparon según los criterios de inclusión establecidos y aquellos que respondieron a la pregunta PICO, los dos autores (ASH, NRA) revisaron individualmente basándose en el título y resumen de cada estudio. Finalmente, aquellos artículos seleccionados fueron buscados y analizados a texto completo.

b. Extracción y manejo de datos: La extracción de datos de los estudios seleccionados, los dos autores (ASH, NRA), fue mediante el formulario creado en el software Revman 5.0 de la Colaboración Cochrane. Y las discordancias fueron resueltas con un tercer autor. Los datos extraídos en cada estudio fueron: nombre del autor, año de publicación del estudio, tipo de investigación, país donde se hizo el estudio, número de participantes (intervención y control), peso al nacer, edad gestacional, tiempo en días alcanzar la alimentación enteral completa y el tiempo en días de estancia hospitalaria. <sup>(34)</sup> Tabla 2

c. Evaluación del riesgo de sesgo: Se realizó la evaluación se realizó con ROB2 versión beta 8. De todos los estudios incluidos.

d. Evaluación de heterogeneidad: Tal como se indica el protocolo del Manual Cochrane, acerca de la heterogeneidad entre los estudios, se investigó mediante la estadística  $I^2$  y la interpretación se hizo según umbrales establecidos  $I^2$ : 0% a 40%: podría no ser importante; 30% a 60%: puede representar heterogeneidad moderada; 50% a 90%: puede representar una heterogeneidad sustancial; 75% a 100%: heterogeneidad considerable.

## D. Definición Operacional de Variables

**Tabla 1. Definición operacional de las variables**

Variable	Definición	Tipos de Variable	Escala de Medición	Indicador
<b>Calostroterapia</b>	Procedimiento relacionado con la administración oral de calostro materno	Catórica Dicotómica	Nominal	Si No
<b>Recién nacido prematuro con muy bajo peso</b>	Recién nacidos $\leq$ de 1500 gramos.	Catórica Dicotómica	Nominal	Si No
<b>Tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa</b>	Periodo de tiempo en tolerar la administración de alimentos en el TGI $>$ 140 ml/kg/d	Núérica Discreta	Intervalo	Nº de días
<b>Tiempo de estancia hospitalaria</b>	Es el período de internación de un paciente en un hospital u otro centro de salud.	Núérica Discreta	Intervalo	Nº de días

## **E. Aspectos Éticos**

Por tratarse de estudios que ya han sido analizados, publicados y con acceso abierto, no existe vulnerabilidad de la población, por lo tanto, no amerita la aprobación por un comité de ética e investigación. El comité de ética e investigación de Universidad Privada Antenor Orrego exonera este tipo de revisión.

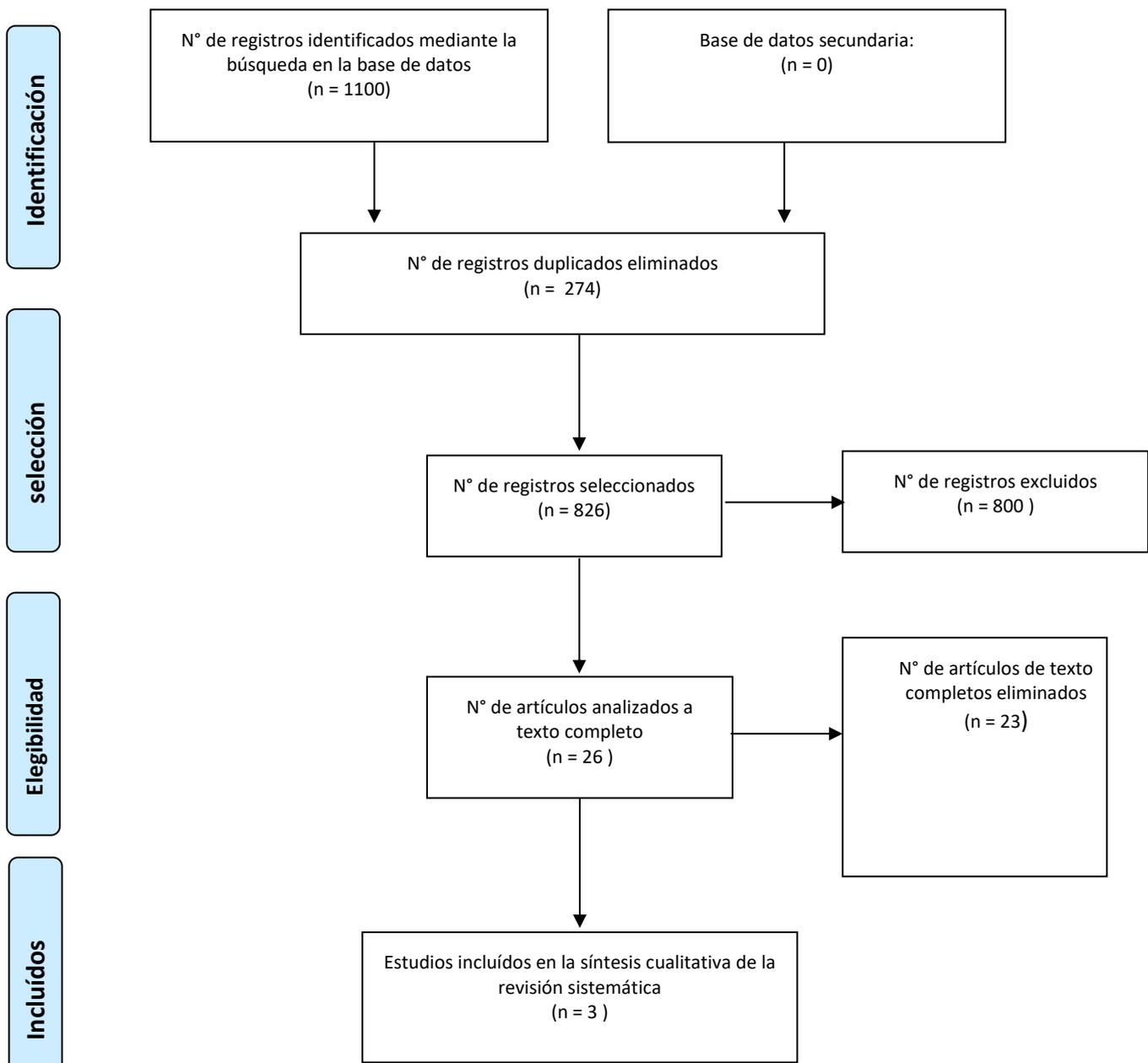
### **III. RESULTADOS:**

#### **SELECCIÓN DE LOS ESTUDIOS**

Mediante la búsqueda sistemática realizada y posterior a la exclusión de estudios duplicados se obtuvo un total de 826 registros. A partir de estos, 26 estudios se seleccionaron para su análisis a texto completo, finalmente sólo 3 estudios cumplieron con los criterios de selección previamente establecidos. De los cuales se procedió a la extracción de datos y la evaluación de los presentes artículos.

Se siguió el diagrama de selección PRISMA (Figura 1).

**Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de estudios**



**Tabla 2. Características de los estudios incluidos**

Autor	País Año	Tipo de Estudio	N° de participantes	Intervención (CON CO)	Controles (SIN CO)	Edad gestacional (ss)	Peso al nacer (gr)	Tiempo de estancia hospitalaria (días) Y valor de -p-	Tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa (días) Y valor de -p-
Abd-Elgawad	Egipto 2016-2018	ECA	Grupo CO 100	Calostro oral	Nulo (sonda regular)	<32	<1500	46 +/-5 días (grupo CO)	11.1 +/- 2.1 días (grupo CO)
			Grupo control 100					61.6 +/-9 días (grupo control)	15.57 +/- 1.9 (grupo control)
								<b>P &lt;0.01</b>	<b>P &lt;0.01</b>
Aggarwal	India 2017-2019	ECA	Grupo CO 117*	Calostro Oral	Placebo	30 (28-31) (grupo CO)	1205 +/- 297 (grupo CO)	27.7 +/- 20.4 (grupo CO)	9.3 +/- 5.1 (grupo CO)
			Grupo control 115*					30 (29-31) (grupo control)	1198 +/- 259 (grupo control)
								<b>P=0.81</b>	<b>P=0.51</b>
Ouyang	China 2019-2020	ECA	Grupo CO 127*	Calostro oral	Solución salina	30 +/-1.83 (grupo CO)	1302.26 +/- 209.81 (grupo CO)	41.12 +/- 16.31 (grupo CO)	23.13 +/- 9.45 (grupo CO)
			Grupo control 125*					29.65 +/- 2.04 (grupo control)	1328.72 +/- 222.17 (grupo control)
								<b>P=0.31</b>	<b>P=0.01</b>

**CO: Calostro orofaríngeo (Calostroterapia)**

**(\*): Número total de pacientes incluidos, quienes finalizaron el estudio.**

**Tabla 3. Características de los estudios excluidos**

<b>AUTOR</b>	<b>AÑO</b>	<b>TIPO DE ESTUDIO</b>	<b>PAÍS</b>	<b>MOTIVO DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO</b>
<b>Zhang</b>	2017	Ensayo Clínico Aleatorizado	China	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Sharma</b>	2019	Ensayo Clínico Aleatorizado	India	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Rodríguez</b>	2015	Ensayo clínico Aleatorizado	Estados Unidos	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Ferreira</b>	2019	Ensayo Clínico Aleatorizado	Brasil	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Zhang</b>	2017	Ensayo Clínico Aleatorizado	China	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Chun Chen</b>	2021	Ensayo Clínico Aleatorizado	China	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Corpeleijn</b>	2008	Ensayo Clínico Aleatorizado	Holanda (Róterdam)	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Ouyang X.</b>	2020	Ensayo Clínico Aleatorizado	China	Sólo se encontró el resumen
<b>Beker</b>	2018	Ensayo Clínico Aleatorizado	Australia	: El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Easo S.</b>	2021	Ensayo Clínico Aleatorizado	India	: El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Tanaka</b>	2019	Ensayo Clínico Aleatorizado	Japón (Tokio)	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Bischoff</b>	2019	Ensayo Clínico Aleatorizado	Alemania	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Ismail R.I.H.</b>	2021	Ensayo Clínico Aleatorizado	Egipto	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Li Y.</b>	2017	Ensayo Clínico Aleatorizado	China	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio

<b>Lee</b>	2014	Ensayo Clínico Aleatorizado	Corea del Sur	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Glass</b>	2017	Ensayo Clínico Aleatorio	Estados Unidos (Pensilvania)	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Sohn</b>	2015	Ensayo Clínico Aleatorizado	Estados Unidos	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Romano-Keeler</b>	2016	Ensayo Clínico no Aleatorizado	Estados Unidos	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Mohammed A.-R.</b>	2021	Ensayo Clínico Aleatorizado	Egipto	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>Lopez L</b>	2016	Ensayo Clínico no Aleatorizado	España	Diseño no relevante: Se trata de un diseño no aleatorizado, el cual no está incluido para este estudio
<b>Alvarez E</b>	2016	Ensayo Clínico no Aleatorizado	España	Diseño no relevante: Se trata de un diseño no aleatorizado, el cual no está incluido para este estudio
<b>Markelova M.</b>	2012	Ensayo Clínico Aleatorizado	Rusia	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio
<b>De Oliveira S.C.</b>	2017	Ensayo Clínico Aleatorizado	Francia	El desenlace no concuerda con la pregunta PICO de nuestro estudio

## **A. Estudios incluidos**

Tres estudios ECA, fueron incluidos en ésta revisión sistemática con un total de 708 participantes (grupo intervención Calostroterapia: 355; grupo control sin Calostroterapia: 353 participantes) ejecutados en China, Egipto y en la India. Tuvieron en cuenta los criterios establecidos en recién nacidos prematuros con muy bajo peso a quienes se le administró calostro orofaríngeo dentro de las 24 horas postparto. Lo característico de estos estudios es que todos reportan las variables desenlaces que se investiga, como desenlaces secundarios.

### **Tiempo de estancia hospitalaria**

De 3 RCT se solo mostró reducción del tiempo de estancia estadísticamente significativo en 1 RCT (100 neonatos), con una diferencia de 15 días a favor del calostro oral.

### **Tiempo en lograr la alimentación enteral completa**

De 3 RCT solo se mostró reducción estadísticamente significativa en 2 RCT (227 neonatos), con una diferencia de 4 días en el primer estudio y de 5 días en el segundo estudio favor del calostro oral. Tabla 2

## **B. Estudios excluidos**

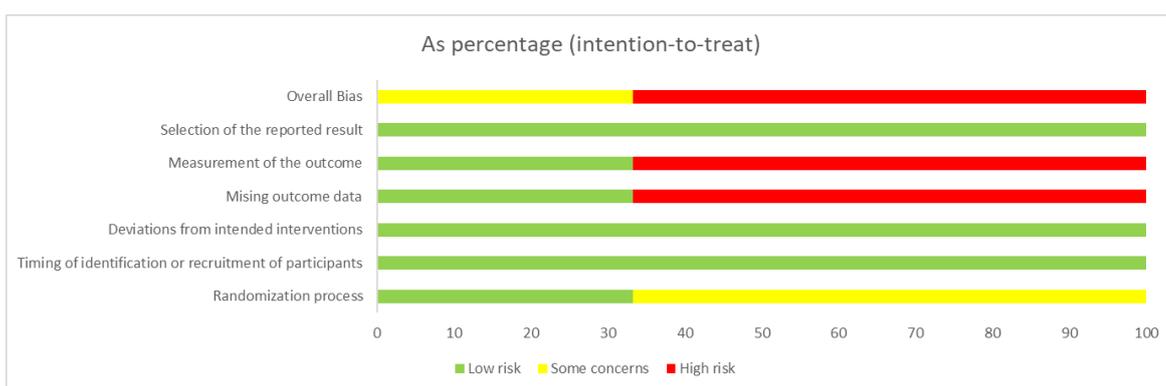
Luego del proceso de selección por texto completo, se excluyeron un total de 23 artículos, relacionados sobre todo con la variable desenlace (se esperaba encontrar dos desenlaces), diseños de estudio distintos al de la pregunta clínica (ECA), textos incompletos a pesar de que se realizó todas las formas para poder obtener el texto completo. Fueron 20 ECA, en quienes el desenlace no concordaba con la pregunta PICO de nuestro estudio, 1 ECA con solo resumen a pesar que se buscó por todos los medios obtener texto completo y 2 ECA con diseño no relevante (se trata de un diseño no aleatorizado, el cual no está incluido para este estudio). Tabla 3

### C. Riesgo de sesgo de estudios incluidos

De los estudios analizados dos de ellos presentaron un alto riesgo de sesgo según la evaluación realizada con ROB2 versión beta 8 (Aggarwal y Ouyang). Y se observa que existe algunas preocupaciones; primer dominio; durante el momento de la identificación o reclutamiento de los participantes. Asimismo, se evidencia alto riesgo de sesgo en el tercer dominio, para el primer estudio como también alto riesgo en el cuarto dominio, para el segundo y tercer estudio. Ya que, por ser un estudio de seguimiento hay desviaciones o pérdida de las intervenciones. Motivo por el que emitir un desenlace favorable no es lo mas conveniente por presencia de estos sesgos. <sup>(35)</sup>

#### Evaluación del riesgo de sesgo (rob2) de los artículos incluidos que evalúan el efecto de la Calostroterapia sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros

Unique ID		D1a	D1b	D2	D3	D4	D5	Unique ID	Unique ID
Abd- Elgawad	1	!	+	+	-	+	+	!	+
Aggarwal	1	!	+	+	-	-	+	-	!
Ouyang	1	+	+	+	+	-	+	-	-



#### IV. DISCUSIÓN

Los recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (<1500 gramos), en nuestro país, generaron hasta el 2019 una tasa del 18 % de mortalidad. Fundamentalmente por inmadurez y entre el segundo y séptimo día de vida.

Por lo que, se recomienda la provisión de calostro en las primeras horas de vida y siempre como primera opción. Con la administración de volúmenes mínimos de calostro sobre la mucosa oral (OFALT) y no como un medio nutritivo, sino como factor protector con implicaciones en el desarrollo adecuado del sistema inmunológico y con beneficios para la salud tanto a corto como a largo plazo. <sup>(36)</sup> Es por ello, la realización de diversos estudios clínicos cuyo objetivo es demostrar los beneficios evidenciados teóricamente.

Tal como demostraron Abd-Elgawad et al. Con el objetivo principal de determinar el efecto inmunoprotector del calostro orofaríngeo (0,2 ml cada 2 a 4 horas, hasta el inicio de la alimentación oral completa) sobre la incidencia de sepsis nosocomial con respecto al grupo sonda regular (control) (P=0.35). Los desenlaces secundarios, tanto en el análisis de grupos y subgrupos; el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa fue significativamente más corto (P<0,01); al igual que el tiempo de estancia hospitalaria (P<0.01). <sup>(28)</sup> Tabla 2.

Por otro lado, Aggarwal et al. A través de un ECA realizaron un seguimiento de seis meses, incluyendo inicialmente a 256 recién nacidos prematuros, con el objetivo de evaluar el uso de la Calostroterapia (0,2 ml cada 3 horas hasta el inicio de la alimentación oral) sobre la morbimortalidad (P= 0.50). No demostraron beneficio alguno con respecto a los desenlaces secundarios; el tiempo en lograr la alimentación enteral completa (P=0.51) y el tiempo de estancia hospitalaria (P=0,81). Asimismo, tampoco la administración de calostro redujo significativamente la incidencia de sepsis de inicio tardío, enterocolitis necrotizante, Displasia bronquiopulmonar, neumonía asociada a ventilador, retinopatía del prematuro. Al final del seguimiento, en 232 prematuros evaluaron la supervivencia sin deterioro neurosensorial (P=0.82). <sup>(37)</sup> Tabla 2.

En otro estudio, OuYang et al. En 252 recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer. Usando 0,2 ml de calostro cada 3 horas por 10 días. Solo demostraron un

acortamiento significativo en cuanto al tiempo en lograr la alimentación enteral completa ( $P=0.01$ ), hecho contrario resultó con el tiempo de hospitalización que no fue significativo ( $P=0.34$ ). Y a diferencia de los ensayos clínicos previos se demostró el efecto potencial en la disminución de la incidencia de NEC, sepsis de inicio tardío ( $P=0.01$ ) e HIV grave ( $P=0.03$ ).<sup>(38)</sup> Tabla 2.

Los resultados obtenidos en los tres estudios clínicos previamente analizados, no son estadísticamente significativos y concordantes entre ellos. Los desenlaces que se buscaban; como la morbilidad, incidencia de sepsis, neumonía asociada a ventilador, DBP, NEC, entre otras enfermedades propias de esta población, el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa y el tiempo de estancia hospitalaria presentaron limitaciones.

Hechos que principalmente se deben a diversos factores, uno de ellos es que la Calostroterapia no tiene un protocolo claro y definido, lo que significa que aún no se establece un procedimiento estándar, variando tanto en intervalo, frecuencia y duración. Estudios indican que como el desarrollo de la inmunidad es un proceso a largo plazo, la terapia inmune debe continuar durante períodos más prolongados para determinar sus efectos.

Por otro lado, el tamaño inadecuado de la muestra para estudio, la incidencia limitada de esas mismas patologías o la existencia de protocolos estrictos y establecidos para el cuidado y manejo nutricional en recién nacidos prematuros con muy bajo peso, a las pérdidas existentes post-aleatorización (afectando la validez interna).

La importancia de algunos factores a la hora de seleccionar la muestra para el estudio, como la edad gestacional y el peso al nacer, puede tener como desenlaces falsos positivos, ya que se ven en la necesidad de analizar los efectos del calostro en subgrupos. Además, estudios revelan que a menor edad gestacional y menor peso al nacer; mayor será el beneficio de la Calostroterapia, en cuanto a composición y el tiempo de producción. Los factores inmunoprotectores del calostro decrecen a medida que avanza la edad gestacional y alrededor de la primera semana post parto.<sup>(39)</sup>

Esto se evidenció en neonatos con menos de 28 semanas; como sucedió en el primer estudio durante el análisis de subgrupos, la incidencia de sepsis nosocomial tuvo una tendencia hacia la reducción en <28 semanas de gestación ( $P=0.05$ ) comparada con

aquellos > 28 semanas ( $P=0.9$ ). Mismo hecho, sucedió con el segundo estudio, en el análisis de subgrupos en neonatos < 29 semanas ( $P=0.31$ ) comparada con el análisis general o grupal.

Otro factor que implicó tener estos desenlaces no concordantes entre ellos sucedió en el segundo estudio, siete neonatos prematuros a quienes se le administró leche materna pasteurizada y estudios revelan que es una desventaja para los desenlaces que se busca. La pasteurización reduce los componentes inmunoprotectores del calostro.

Finalmente, tener a nuestras variables de investigación como desenlaces secundarios y no como primarios también generó cierto desconcierto.

A pesar de no encontrarse resultados significativos que confirmen que la Calostroterapia reduce la incidencia de las patologías antes descritas e incluso reducir la morbimortalidad, existe una tendencia hacia el efecto positivo, por lo que, se recomienda como intención de rutina en la UCIN.

Tal como lo informa a través de una revisión sistemática y metaanálisis, Tao et al. Seleccionaron nueve ensayos controlados aleatorios (ECA) y compararon la administración de calostro orofaríngeo versus placebo en recién nacidos prematuros con peso al nacer <1500 gramos. Se demostró que el tiempo redujo significativamente para lograr la alimentación enteral completa (IC 95 %,  $P= 0,02$ ) y asimismo el tiempo de estancia hospitalaria (IC 95 %,  $P =0,01$ ).<sup>(18)</sup>

Nasuf, AWA et al. Incluyó en su estudio seis ECA con 335 recién RNPT e informaron que la administración de Calostroterapia en lactantes que recibieron OPC dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento lograron alimentación enteral completa antes que los que recibieron placebo o ninguna intervención;  $P = 0.0004$  (335 RNPT-6 RCT). Evento contrario sucedió con el tiempo de estancia hospitalaria, no mostró beneficio alguno en los dos grupos;  $P = 0,81$  (293 RNPT-4 RCT).<sup>20</sup>

Por otro lado, a través de otra revisión sistemática Garg, BD et al. Incluyendo en su estudio únicamente elegibles a cuatro ECA en 146 recién nacidos prematuros < 32 semanas de gestación y con peso < 1500 gramos, informaron que la Calostroterapia no se asoció a una reducción estadísticamente significativa en cuanto al tiempo para alcanzar la alimentación completa no fue significativo ( $P=0,26$ - 2 RCT) y la duración

de la estancia hospitalaria que no fue significativamente menor en el grupo de control o placebo (P= 0,77-2 RCT).<sup>(40)</sup>

El ayuno enteral prolongado en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, puede disminuir la adaptación funcional del tracto gastrointestinal inmaduro y extender la necesidad de nutrición parenteral, generando riesgos a procesos infecciosos y metabólicos concomitantes. Mientras que la administración temprana de calostro o la alimentación enteral trófica, a través de la administración de volúmenes muy pequeños de calostro, promueve la maduración intestinal, mejora la tolerancia a la alimentación, reduce el tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa como también el tiempo de hospitalización por ende la morbimortalidad y así prevenir desenlaces clínicos desfavorables.<sup>(41)</sup>

Lograr una alimentación enteral completa es un resultado importante para la salud, ya que se relaciona con la extracción de la vía central, posiblemente, con menores tasas de infección, mientras que la estadía en el hospital refleja la condición de los bebés prematuros y los costos médicos relacionados. Y ambos resultados indican que la Calostroterapia acortaría el tiempo para lograr estos dos objetivos.

## **V. CONCLUSIONES**

- 1) Nuestros datos obtenidos no demostraron concordancia significativa (entre ECA) con efectos beneficiarios de la Calostroterapia sobre la reducción del tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer.
- 2) La Calostroterapia no mostró reducción significativa sobre el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer comparada con aquellos que no recibieron misma terapia.
- 3) La Calostroterapia no mostró reducción significativa sobre el tiempo de duración de estancia hospitalaria en recién nacidos con muy bajo peso al nacer comparada con aquellos que no recibieron misma terapia.

## **VI. RECOMEDACIONES**

- Al finalizar el análisis se sugiere la realización de más ensayos clínicos aleatorizados posteriores, con mayor tamaño de la muestra para estudio, tasas de incidencia relevantes y además con la administración únicamente con calostro.
- Y lo más importante que se tenga en cuenta las variables, tiempo de estancia hospitalaria y el tiempo en alcanzar la alimentación enteral completa, como desenlaces primarios ya que no existen hasta el momento.
- Es recomendable realizar mayores estudios tipo metaanálisis y revisión sistemática que involucren otras bases de datos para corroborar nuestros resultados.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Levels & Trends in Child Mortality. Estimates developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation [Internet]. 2019 [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.unicef.org/media/60561/file/UN-IGME-child-mortality-report-2019.pdf>
2. Garg S, Sinha S. The Rapidity of Advancement of Feedings in Premature Infants: Evidence Basis and Current Recommendations. *NeoReviews*. noviembre de 2018;19(11):e675-81.
3. Brune KD, Donn SM. Enteral Feeding of the Preterm Infant. *NeoReviews*. noviembre de 2018;19(11):e645-53.
4. Praveen Kumar. role of oral application of colostrum in improvement of health in preterm infants- ctri [Internet]. 2017 [citado 14 de diciembre de 2019]. Disponible en: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=17180>
5. Kwok TC, Dorling J, Gale C. Early enteral feeding in preterm infants. *Semin Perinatol*. 1 de noviembre de 2019;43(7):151159.
6. Alshaikh B, Dharel D, Yusuf K, Singhal N. Early total enteral feeding in stable preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 27 de junio de 2019;0(0):1-8.
7. María Cristina Malerba. Uso de calostro como terapia inmunológica en recién nacidos prematuros [Internet]. 2017 [citado 28 de noviembre de 2019]. Disponible en <http://cpncampus.com/biblioteca/files/original/ab1c2c44f716e99fd3ee653fc355596f.pdf>
8. Embleton ND, Berrington JE, Dorling J, Ewer AK, Juszczak E, Kirby JA, et al. Mechanisms Affecting the Gut of Preterm Infants in Enteral Feeding Trials. *Front Nutr* [Internet]. 8 de mayo de 2017 [citado 1 de enero de 2020];4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5420562/>
9. 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. *Nutrients* [Internet]. 30 de agosto de 2019 [citado 16 de enero de 2020];11(9). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6770288/>

10. Rodriguez NA, Vento M, Claud EC, Wang CE, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. diciembre de 2015;16(1):453.
11. Dr. Eusebio Angulo Castellanos, Dra. Elisa García Morales. Alimentación en el recién nacido Edición revisada y actualizada [Internet]. 2016 [citado 3 de enero de 2020]. Disponible en:  
[https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC\\_Neonato\\_4\\_L4\\_edited.pdf](https://www.anmm.org.mx/publicaciones/PAC/PAC_Neonato_4_L4_edited.pdf)
12. Valentina Bozzeti, Paolo E. Tagliabue. View of Enteral nutrition for preterm infants: by bolus or continuous? An update [Internet]. 2017 [citado 3 de enero de 2020]. Disponible en:  
<http://www.pediatrmedchir.org/index.php/pmc/article/view/159/154>
13. Extraído y adaptado de Manual de Lactancia para Profesionales de la Salud. Comisión de Lactancia MINSAL, UNICEF. Editoras C Shellhorn, V Valdés. Ministerio de Salud, UNICEF, Chile 1995. [Internet]. [citado 3 de enero de 2020]. Disponible en:  
[https://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%20beneficios%20manual .pdf](https://www.unicef.cl/lactancia/docs/mod01/Mod%20beneficios%20manual.pdf)
14. Sriraman NK. The Nuts and Bolts of Breastfeeding: Anatomy and Physiology of Lactation. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. diciembre de 2017;47(12):305-10.
15. Pletsch D, Ulrich C, Angelini M, Fernandes G, Lee DSC. Mothers' «liquid gold»: a quality improvement initiative to support early colostrum delivery via oral immune therapy (OIT) to premature and critically ill newborns. *Nurs Leadersh Tor Ont*. 2013;34-42.
16. Tudehope DI. Human Milk and the Nutritional Needs of Preterm Infants. *J Pediatr*. marzo de 2013;162(3):S17-25.
17. Panchal H, Athalye-Jape G, Patole S. Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Adv Nutr*. 1 de noviembre de 2019;10(6):1152-62.
18. Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr*. 3 de enero de 2020;
19. Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, Underwood MA. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol*. febrero de 2016;36(2):106-11.

20. Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J. Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 7 de septiembre de 2018 [citado 3 de diciembre de 2019]; Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD011921.pub2>
21. Ministerio de salud cayetano heredia. Guia de procedimientos asistencial en nutricion enteral minima con calostro [Internet]. 2021 [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: [http://www.hospitalcayetano.gob.pe/PortalWeb/wp-content/uploads/resoluciones/2021/RD/RD\\_326-2021-HCH-DG.pdf](http://www.hospitalcayetano.gob.pe/PortalWeb/wp-content/uploads/resoluciones/2021/RD/RD_326-2021-HCH-DG.pdf)
22. Haase B, Johnson TS, Wagner CL. Facilitating Colostrum Collection by Hospitalized Women in the Early Postpartum Period for Infant Trophic Feeding and Oral Immune Therapy. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. septiembre de 2018;47(5):654-60.
23. Romano-Keeler J, Azcarate-Peril MA, Weitkamp J-H, Slaughter JC, McDonald WH, Meng S, et al. Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immune-microbial milieu. J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc. enero de 2017;37(1):36-41.
24. Lewis ED, Richard C, Larsen BM, Field CJ. The Importance of Human Milk for Immunity in Preterm Infants. Clin Perinatol. marzo de 2017;44(1):23-47.
25. Gephart SM, Weller M. Colostrum as Oral Immune Therapy to Promote Neonatal Health: Adv Neonatal Care. febrero de 2014;14(1):44-51.
26. Parker MG, Stellwagen LM, Noble L, Kim JH, Poindexter BB, Puopolo KM, et al. Promoting Human Milk and Breastfeeding for the Very Low Birth Weight Infant. Pediatrics. 1 de noviembre de 2021;148(5):e2021054272.
27. Técnica de calostroterapia ayuda a fortalecer defensas en bebés prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal [Internet]. [citado 22 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/513049-tecnica-de-calostroterapia-ayuda-a-fortalecer-defensas-en-bebes-prematuros-del-instituto-nacional-materno-perinatal>
28. Abd-Elgawad M, Eldeglia H, Khashaba M, Nasef N. Oropharyngeal Administration of Mother's Milk Prior to Gavage Feeding in Preterm Infants: A Pilot Randomized Control Trial. J Parenter Enter Nutr. 6 de mayo de 2019;jpen.1601.
29. Sharma, D., Kaur, A., Farahbakhsh, N., & Agarwal, S. (2019). Role of Oropharyngeal Administration of Colostrum in Very-Low-Birth-Weight Infants for Reducing

Necrotizing Enterocolitis: A Randomized Controlled Trial. American Journal of Perinatology. doi:10.1055/s-0039-1688817

30. Patricia Mena<sup>a,\*</sup>, Marcela Milad<sup>b</sup>, Patricia Vernal<sup>c</sup> y M. José Escalante. Nutrición intrahospitalaria del prematuro. Recomendaciones de la Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría [Internet]. 2016 [citado 29 de diciembre de 2019]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v87n4/art13.pdf>
31. Centro nacional, prevención y control de enfermedades [Internet]. 2019 [citado 22 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/46.pdf>
32. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de Práctica Clínica (GPC). Recién nacido prematuro. [Internet]. 2014 [citado 14 de enero de 2020]. Disponible en: [Rec%C3%A9n-nacido-prematuro.pdf](https://www.msp.gov.ec/guest-content/uploads/2016/09/GPC-44(1):179-91).
33. Minsa: Más de 20 000 bebés prematuros recibieron lactancia materna en su primera hora de vida [Internet]. [citado 11 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/554276-minsa-mas-de-20-000-bebes-prematuros-recibieron-lactancia-materna-en-su-primera-hora-de-vida>.
34. Shamseer L, Moher D, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. *BMJ*. 2 de enero de 2015;349(jan02 1):g7647-g7647.
35. Risk of bias tools - RoB 2 tool [Internet]. [citado 4 de marzo de 2022]. Disponible en: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>
36. Lönnerdal B. Bioactive Proteins in Human Milk—Potential Benefits for Preterm Infants. *Clin Perinatol*. marzo de 2017;n: [https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GPC-44\(1\):179-91](https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2016/09/GPC-44(1):179-91).
37. Aggarwal R, Plakkal N, Bhat V. Does oropharyngeal administration of colostrum reduce morbidity and mortality in very preterm infants? A randomised parallel-group controlled trial. *J Paediatr Child Health* [Internet]. [citado 20 de mayo de 2021];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpc.15529>
38. OuYang X, Yang C-Y, Xiu W-L, Hu Y-H, Mei S-S, Lin Q. Oropharyngeal administration of colostrum for preventing necrotizing enterocolitis and late-onset sepsis in preterm infants with gestational age  $\leq 32$  weeks: a pilot single-center randomized controlled trial.

Int Breastfeed J. 21 de agosto de 2021;16:59.

39. Moles L, Manzano S, Fernández L, Montilla A, Corzo N, Ares S, et al. Bacteriological, biochemical, and immunological properties of colostrum and mature milk from mothers of extremely preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* enero de 2015;60(1):120-6.
40. Garg BD, Balasubramanian H, Kabra NS, Bansal A. Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet.* octubre de 2018;31(5):612-24.
41. Seigel JK, Smith PB, Ashley PL, Cotten CM, Herbert CC, King BA, et al. Early Administration of Oropharyngeal Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants. *Breastfeed Med.* diciembre de 2013;8(6):491-5.

**(ANEXO 1) HILO DE BUSQUEDA EN BASES:**

**PUBMED, COCHRANE LIBRARY Y EMBASE:**

1. Infant, Very Low Birth Weight	("Very-Low-Birth-Weight Infant" OR "Infant, Very-Low- Birth-Weight" OR "Infants, Very-Low-Birth-Weight" OR "Very Low Birth Weight Infant" OR "Very-Low-Birth- Weight Infants" OR "Very Low Birth Weight")
2. Colostrums	colostrum
3. Nutrition enteral	("Nutrition, Enteral" OR "Enteral Feeding" OR "Feeding, Enteral" OR "Force Feeding" OR "Feeding, Force" OR "Feedings, Force" OR "Force Feedings" OR "Tube Feeding" OR "Feeding, Tube" OR "Gastric Feeding Tubes" OR "Feeding Tube, Gastric" OR "Feeding Tubes, Gastric" OR "Gastric Feeding Tube" OR "Tube, Gastric Feeding" OR "Tubes, Gastric Feeding")
4. Length of Stay	("Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital")

**WEB OF SCIENCE**

1. TS=("Very-Low-Birth-Weight Infant" OR "Infant, Very-Low-Birth-Weight" OR "Infants, Very-Low-Birth-Weight" OR "Very Low Birth Weight Infant" OR "Very- Low-Birth-Weight Infants" OR "Very Low Birth Weight")

2. TS=colostrum
  
3. TS=("Nutrition, Enteral" OR "Enteral Feeding" OR "Feeding, Enteral" OR "Force Feeding" OR "Feeding, Force" OR "Feedings, Force" OR "Force Feedings" OR "Tube Feeding" OR "Feeding, Tube" OR "Gastric Feeding Tubes" OR "Feeding Tube, Gastric" OR "Feeding Tubes, Gastric" OR "Gastric Feeding Tube" OR "Tube, Gastric Feeding" OR "Tubes, Gastric Feeding")
  
4. TS=("Stay Length" OR "Stay Lengths" OR "Hospital Stay" OR "Hospital Stays" OR "Stay, Hospital" OR "Stays, Hospital")

## **SCOPUS**

1. TITLE-ABS-KEY ( "very-low-birth-weight infant" OR "very low birth weight infant" OR "very-low-birth-weight infants" OR "very low birth weight" )
  
2. TITLE-ABS-KEY ( colostrum )
  
3. TITLE-ABS-KEY ( "enteral feeding" OR "force feeding" OR "force feedings" OR "tube feeding" OR "gastric feeding tubes" OR "gastric feeding tube" )
  
4. TITLE-ABS-KEY ( "stay length" OR "stay lengths" OR "hospital stay" OR "hospital stays" )

#1 AND #2 AND #3 AND #4
# 1 AND #2 AND #3
#1 AND #2 AND #4
#1 AND #2