



Trabajo Original

Pediatría

Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A

Effect of oropharyngeal colostrum administration on immunoglobulin A levels in preterm newborns

Estefanía Martín Álvarez¹, María Victoria Jiménez Cabanillas¹, Manuela Peña Caballero¹, Laura Serrano López¹, Naroa Kajarabille², Javier Díaz Castro², Julio José Ochoa Herrera² y José Maldonado Lozano³

¹Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. ²Departamento de Fisiología. Universidad de Granada. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos José Mataix. Universidad de Granada. Granada. ³Departamento de Pediatría. Universidad de Granada. Servicio de Pediatría. Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves. Complejo Hospitalario Universitario de Granada. Granada

Resumen

Introducción: el recién nacido prematuro de muy bajo peso (RNMBP) es inmunológicamente inmaduro y además presenta una alteración de las barreras naturales de defensa.

Objetivo: evaluar los efectos que pueda tener la administración de calostro orofaríngeo, administrado durante los primeros 15 días posnatales, sobre los niveles de inmunoglobulina A (IgA) sérica en recién nacidos prematuros de muy bajo peso durante el primer mes de vida.

Material y métodos: se desarrolló un estudio de intervención no aleatorizado con grupo control, en el que se incluyeron 38 recién nacidos con $\leq 32 + 6$ semanas de gestación y/o menores de 1.500 g de peso. Los sujetos recibieron 0,2 ml de calostro de su madre cada 4 h, iniciándose el procedimiento en las primeras 24 h de vida hasta el 15.º día postnatal. Se midieron los niveles de IgA en la sangre al nacimiento, 3.º, 15.º y 30.º días de vida. Se registraron datos perinatales al nacimiento y durante el periodo de seguimiento.

Resultados: IgA sérica aumentó de forma estadísticamente significativa en el grupo de intervención (M1 15,84 $\mu\text{g/ml}$, M2 20,07 $\mu\text{g/ml}$, M3 23,65 $\mu\text{g/ml}$, M4 30,34 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$) y en el grupo control (M1 12,48 $\mu\text{g/ml}$, M2 16,48 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,018$; M3 19,41 $\mu\text{g/ml}$, M4 22,48 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0,001$). Al mes de vida, los niveles de IgA sérica fueron significativamente mayores en el grupo de intervención que en el grupo control ($p < 0,026$).

Conclusiones: este estudio sugiere que la administración de calostro orofaríngeo favorecería el desarrollo del sistema inmunológico de los recién nacidos prematuros y RNMBP a través del aumento de IgA al mes de vida.

Abstract

Introduction: Very low birth weight (VLBW) newborns have an immature immune system and also disrupted defense natural barriers.

Objective: To evaluate the immunologic effects of oropharyngeal colostrum administration to VLBW infants in their first two weeks of life, by assessing IgA serum levels evolution up to one month of life.

Material and methods: We conducted an interventional, no randomized, controlled trial recruiting 38 newborns under $\leq 32 + 6$ gestational weeks and/or under 1,500 g at birth. Subjects received 0,2 ml of their mother colostrum every 4 hours, starting in the first 24 hours of life, and for a 15 days period. IgA serum levels were measured at birth, 3, 15 and 30 days of life. Perinatal data for the first month of life were registered.

Results: Along the first month of life an increase in IgA levels was found in colostrum group (M1 15.84 $\mu\text{g/ml}$, M2 20.07 $\mu\text{g/ml}$, M3 23.65 $\mu\text{g/ml}$, M4 30.34 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$) and in control group (M1 12.48 $\mu\text{g/ml}$, M2 16.48 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0.018$; M3 19.41 $\mu\text{g/ml}$, M4 22.48 $\mu\text{g/ml}$, $p < 0.001$). IgA serum levels were statistically increased in colostrum group, in respect to control group at one month of age ($p < 0.026$).

Conclusions: Our data suggest that oropharyngeal colostrum administration might facilitate the development of immune system in VLBW infants at one month of age, by increasing IgA serum levels.

Palabras clave:

Calostro orofaríngeo.
Leche materna.
Recién nacido prematuro.
Inmunología.
Inmunoglobulina A.

Key words:

Oropharyngeal colostrums.
Breast milk.
Preterm newborn.
Immunology.
Immunoglobulin A.

Recibido: 23/09/2015
Aceptado: 11/12/2015

Martín Álvarez E, Jiménez Cabanillas MV, Peña Caballero M, Serrano López L, Kajarabille N, Díaz Castro J, Ochoa Herrera JJ, Maldonado Lozano J. Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A. Nutr Hosp 2016;33:232-238

Correspondencia:

Estefanía Martín Álvarez. Unidad Neonatal. Servicio Pediatría. Hospital Materno Infantil Virgen de las Nieves. C/ Ribera del Beiro, s/n. 18014 Granada
e-mail: estenia.martin.alvarez@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El recién nacido prematuro de muy bajo peso (RNMBP) es un neonato inmunológicamente inmaduro que además presenta una alteración de las barreras naturales de defensa frente a infecciones, tales como infecciones de la piel y del tracto intestinal (1). La mayor supervivencia de los niños prematuros en los últimos años gracias al desarrollo de la neonatología, en edades gestacionales y pesos cada vez menores, hace que estos pacientes tengan largos periodos de ingreso en las Unidades de Cuidados Neonatales. La inmadurez del tracto gastrointestinal de estos recién nacidos y la presencia de comorbilidades asociadas, que pudieran provocar una hipoperfusión intestinal, contraindican en ocasiones la nutrición enteral (2).

Numerosos estudios han demostrado que los recién nacidos prematuros alimentados con leche materna presentan una menor incidencia y gravedad de infecciones nosocomiales o sepsis tardía (3-5). El calostro, la primera leche de la lactancia, juega un importante papel en la transición de la nutrición intrauterina a extrauterina. Se produce cuando las uniones del epitelio de la glándula mamaria aún están abiertas, de forma que se permite el transporte paracelular de sustancias inmunológicamente activas desde la circulación materna hasta la leche. Este hecho se traduce en la presencia de altos niveles de proteínas inmunes (IgA secretora, lactoferrina, citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias y factores de crecimiento) que proporcionan a los recién nacidos protección inmunológica (6). Estas uniones se cierran progresivamente durante los primeros días después del nacimiento, por ello la composición del calostro es tan diferente de la leche madura (7). Recientes estudios han podido demostrar que el calostro de las mujeres que han dado a luz un recién nacido prematuro tiene una concentración más alta de dichos factores defensivos, lo que sugiere que tienen un papel biológico importante en la protección del niño pretérmino, con alto riesgo de infección, durante los primeros días de vida (8-10). La presencia de estos factores protectores se traduce en una serie de ventajas digestivas (maduración de la mucosa intestinal a través de los factores de crecimiento y hormonas que aporta, dificultando que los agentes patógenos puedan penetrar la pared intestinal) y defensivas (11). La IgA tiene un papel predominante dentro de estos factores bioactivos de la leche materna, ya que se une directamente a antígenos microbianos específicos, bloqueando su adhesión, favoreciendo la fagocitosis y modulando la función inmune a nivel local (12,13).

La administración de calostro por vía orofaríngea (absorción de este a través de la mucosa oral) se ha postulado en los últimos años como potencial "terapia inmune" en este grupo de pacientes que no pueden ser alimentados por vía oral, mediante succión directa. Recientemente se han publicado varios trabajos (2,14-16) en los que se ha sugerido que la absorción del calostro a nivel orofaríngeo durante los primeros días de vida podría mejorar la función del sistema inmune de estos recién nacidos enfermos, a través del estímulo del tejido linfoide asociado a mucosas, proporcionando una barrera de protección local y cambiando los niveles de los factores inmunológicos derivados, como IgA secre-

tora (IgAs) y la lactoferrina, en los fluidos corporales. La administración por vía orofaríngea no equivale a la administración oral, sino que consiste en colocar pequeñas cantidades de calostro (0,2 ml) directamente en la mucosa oral con la expectativa de que el líquido, o cualquiera de sus componentes, sea absorbido por la mucosa orofaríngea. Los estudios demuestran que es una práctica segura, factible y bien tolerada incluso por los bebés prematuros más pequeños (14,17). La administración orofaríngea del calostro sería considerada un complemento y no un sustituto de la nutrición enteral trófica.

Aunque todos estos trabajos soportan los beneficios de esta práctica, hay poca evidencia de sus beneficios clínicos. A su vez, hasta ahora, los estudios publicados han mantenido la administración de calostro solo durante los primeros días de vida y a neonatos prematuros menores de 28 semanas de gestación. Nuestro trabajo pretende evaluar los efectos que pueda tener la administración de calostro orofaríngeo administrado durante las primeras dos semanas de vida, sobre los niveles de IgA sérica en un grupo mayor de pacientes, en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación y/o peso inferior a 1.500 g durante el primer mes de vida.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO EXPERIMENTAL

Se trata de un estudio de intervención no aleatorizado con grupo control desarrollado en Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Virgen de Las Nieves, de Granada, desde abril de 2014 hasta abril de 2015. Ha sido valorado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, el cual ha dado su aprobación para llevarlo a cabo. El estudio se ha desarrollado siguiendo los principios éticos de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (WMA).

Se incluyeron recién nacidos prematuros menores o igual de 32 + 6 semanas de edad gestacional y/o menores de 1.500 g de peso ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del HMI Virgen de las Nieves de Granada. Se excluyeron del estudio aquellos recién nacidos con cromosomopatías o malformaciones congénitas mayores, así como los que precisaban recibir drogas vasopresoras superiores a 10 mcg/kg/min. En las horas previas al parto o en el posparto inmediato se realizó una visita informativa a los padres por parte de un miembro del equipo responsable del protocolo, explicándoles el procedimiento de alimentación orofaríngea, los beneficios y la necesidad de un estímulo precoz para la recolección de calostro lo antes posible. Una vez que los padres o tutores legales de los neonatos fueron informados y aceptaron el consentimiento informado, los sujetos fueron asignados al grupo que recibiría calostro materno (grupo de intervención) si se disponía de este en las primeras 24 horas de vida. Por otro lado, fueron incluidos en el grupo control (no administración orofaríngea de calostro materno) si se evidenciaba imposibilidad materna de lactar o no disponibilidad de calostro en las primeras 24 horas de vida.

Los sujetos del grupo de intervención recibieron un total de 0,2 ml de calostro por sesión de tratamiento. Este procedimiento se llevó a cabo cada 4 horas durante los primeros 15 días de vida. En el grupo control no se administró calostro orofaríngeo durante el periodo de intervención. En el caso de que se iniciara la succión nutritiva eficaz directa del pecho, el paciente del grupo control sería excluido del estudio. No hubo exclusiones por este motivo.

La nutrición enteral de cada paciente, independientemente del grupo asignado, fue decidida por el equipo médico responsable de su cuidado. Se inició la nutrición enteral trófica en las primeras 24-48 horas, tan pronto como fue posible, siempre que no existieran contraindicaciones.

OBTENCIÓN Y ADMINISTRACIÓN DE CALOSTRO

Se animó a las madres a la utilización de la bomba de recolección doble, cada 2 o 3 horas para un total de 8 veces cada 24 horas, hasta que se instaurara la producción de leche. Las madres recibieron estas instrucciones verbalmente y por escrito. Se les proporcionó además un recipiente estéril donde recoger el calostro extraído. Una vez obtenido el calostro, la enfermera lo administró por medio de jeringas estériles. Se colocó la jeringa en la boca del bebé, dirigida hacia la orofaringe y se administró 0,1 ml (aproximadamente 7 gotas) durante un periodo de al menos 2 minutos en un lateral y a continuación otro 0,1 ml en la mucosa bucal contralateral. En cada sesión de tratamiento se administraban por tanto un total de 0,2 ml, o 14 gotas. Este procedimiento se llevó a cabo cada 4 horas durante 15 días. Las jeringas se preparaban diariamente y se mantenían refrigeradas a 4 °C, correctamente etiquetadas, en un frigorífico exclusivamente de leche materna en la Unidad de Neonatología.

Durante el procedimiento se registró frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación cutánea de oxígeno y tensión arterial si se disponía de monitorización invasiva. En caso de presentar desaturación cutánea de oxígeno mantenida inferior a 88% o bradicardia < 100 lpm, se suspendería el procedimiento. Si durante los primeros 3 días de intervención se interrumpía la administración de calostro durante un plazo superior a 24 horas, el paciente era excluido del estudio, aunque la madre dispusiera de calostro posteriormente.

Cada paciente disponía de una hoja de registro en la que se recogieron variables perinatales (factores de riesgo infeccioso, utilización de antibioterapia preintraparto, corticoides prenatales, vía de parto, edad gestacional, parámetros antropométricos al nacimiento, uso de catéteres centrales). En cada paciente se determinó el contenido de IgA en la sangre y en el calostro.

RECOGIDA Y ANÁLISIS DE MUESTRAS

Para valorar los efectos inmunológicos de la administración del calostro orofaríngeo, se recogieron 4 muestras de sangre a lo

largo del primer mes de vida: M1 (al ingreso, y siempre antes de las 24 horas de vida), M2 (3.º día de vida), M3 (15.º día de vida) y M4 (30.º día de vida). Las muestras de sangre se recogieron en tubos de micrométodo (0,6 ml), se dejaron coagular durante 30 minutos y posteriormente se centrifugaron durante 10 min a 1.000 xg. El suero obtenido se alicutó y fue almacenado a - 20 °C hasta ser analizado.

La muestra de calostro del grupo de intervención se recogió en los primeros 3 días posparto y se congeló igualmente a - 20 °C. Para evitar la interferencia del contenido graso de la leche en el inmunoanálisis, se centrifugó la muestra a 800 xg durante 10 min a 4 °C. La fase acuosa-proteica se separó y las alícuotas obtenidas se congelaron a - 80 °C hasta ser analizadas.

Las determinaciones de IgA en el suero y en la leche materna se realizaron utilizando ELISA-Kit para cuantificación de IgA en suero, plasma y otros líquidos biológicos (SEA546Hu 96 Test-Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Immunoglobulin A, Clud-Clone Corp, Houston, EE. UU.), según el protocolo del fabricante.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO

Los datos fueron introducidos, de forma anónima, en la base de datos general del estudio (sistema informático SPSS 21.0). Se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés, calculando medidas de tendencia central y dispersión para las numéricas, y frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas. Se comprobó la normalidad de las variables con el test de Kolmogorov-Smirnov. Para contrastar posibles diferencias en los valores de IgA recogidos en la sangre entre los grupos de intervención y control, se utilizó el test de comparación de medias para muestras independientes t de Student y Mann-Whitney para los casos no normales. Para analizar la evolución de los niveles de IgA en los distintos momentos estudiados se utilizó el test t-Student para datos pareados y Wilcoxon en los casos que no se cumpliera la hipótesis de normalidad. A su vez, se realizó un modelo lineal general de medidas repetidas, considerando el efecto del tiempo. Nivel de significación $p < 0,05$.

RESULTADOS

La figura 1 muestra el diagrama de participación y abandono del estudio. Durante el periodo de estudio, 38 neonatos fueron incluidos en el protocolo de administración de calostro orofaríngeo. De estos 38 recién nacidos, 20 fueron casos y 18 controles. Hubo 5 abandonos (3 entre el grupo de intervención y 2 entre controles) por fallecimiento o limitación del esfuerzo terapéutico durante los primeros 15 días de vida, de forma que no se cumplió el tiempo de seguimiento y los datos obtenidos de las muestras de sangre recogidas no se han incluido en el análisis.

La tabla I muestra que los grupos comparados fueron homogéneos en las características basales y demográficas recogidas

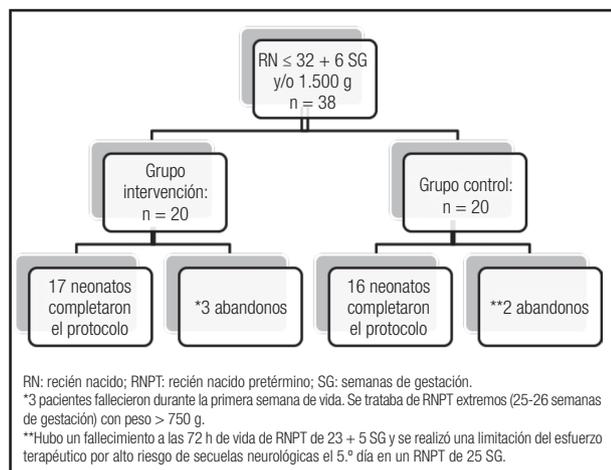


Figura 1.
Diagrama resumen del estudio.

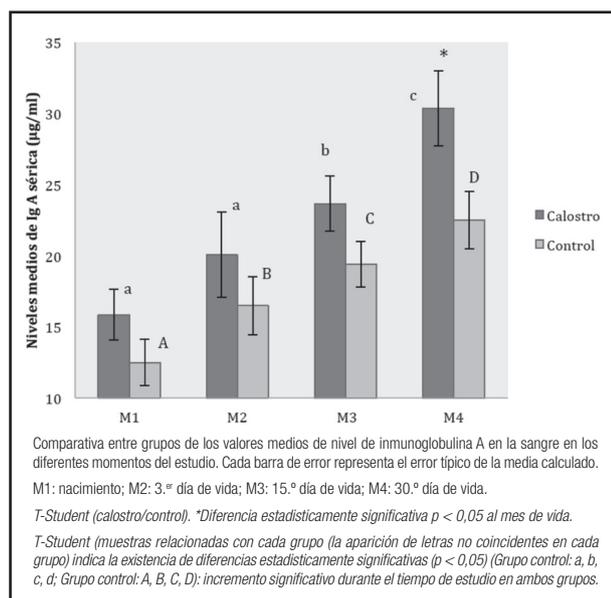


Figura 2.
Comparativa entre grupos de niveles de IgA sérica durante el 1.º mes de vida.

a lo largo del estudio. No se encontraron diferencias en cuanto al tipo de alimentación recibida entre los grupos durante el periodo de intervención.

La figura 2 refleja que tanto en el grupo de intervención (caso) como en el grupo control se produce un incremento estadísticamente significativo de los niveles de IgA sérica: grupo control (M1: 12,48 µg/ml vs. M2: 16,48 µg/ml, $p 0,018$; M1: 12,48 µg/ml vs. M3: 19,41 µg/ml, $p < 0,001$; M1: 12,48 µg/ml vs. M4: 22,48 µg/ml, $p 0,002$) y en el grupo en el que se ha administrado el calostro orofaríngeo (M1: 15,84 µg/ml vs. M2: 20,07 µg/ml, $p 0,14$; M1: 15,84 µg/ml vs. M3: 23,65 µg/ml, $p 0,001$; M1: 15,84 µg/ml vs. M4: 30,34 µg/ml, $p 0,001$).

En la comparativa entre casos y controles no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio ni durante la administración del calostro orofaríngeo, aunque los niveles medios de IgA sérica dentro del grupo de intervención han sido superiores a los del grupo control. Al mes de vida el ascenso registrado en los niveles de IgA ha sido mayor en el grupo en el que se ha administrado calostro con respecto al grupo control, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas: M4: 22,48 µg/ml vs. 30,34 µg/ml, $p 0,026$.

Los niveles de IgA secretora analizados en la muestra de calostro de los primeros tres días de vida son de 7,2 g/dl de leche materna, con DS 1,28.

DISCUSIÓN

Este trabajo, según la revisión realizada (Pubmed, Biblioteca Cochrane Plus), es el primer estudio prospectivo de intervención no aleatorizado, con grupo control, en el que la intervención se prolonga durante las primeras 2 semanas de vida y se valora su efecto inmunológico a lo largo del 1.º mes de vida. Hasta ahora, en los estudios publicados (18) se iniciaba la intervención en las primeras 48 horas de vida y se mantenía durante un periodo que oscilaba entre 48 horas y un máximo de 7 días consecutivos. Con estos trabajos se ha demostrado que el volumen de nutrición enteral es importante para reducir la morbilidad neonatal, que el calostro contiene factores estimulantes del sistema inmune que son deficitarios en el recién nacido prematuro y que cuando el calostro se administra por vía orofaríngea se reduce también el tiempo hasta alcanzar la nutrición enteral completa (18). Sin embargo, el impacto que esta intervención tendría sobre el sistema inmunológico y si su efecto se mantiene una vez que se ha suspendido la administración de calostro orofaríngeo, no están claros.

La inmunidad innata tiene un papel principal durante los primeros días de vida del recién nacido, mientras el sistema inmune adaptativo se va desarrollando a través de la interacción del medio con la superficie de las mucosas (1). Este sistema inmunitario innato en los recién nacidos prematuros presenta un desarrollo inmaduro que se refleja en una inadecuada eliminación extracelular de la infección bacteriana y en un reclutamiento anormal de células inmunitarias en el lugar en el que se produce la infección o inflamación (19). Los linfocitos B productores de inmunoglobulinas no son completamente funcionales al nacimiento, lo que provoca un retraso en la activación de los linfocitos B y, por tanto, un retraso en la maduración de la producción de anticuerpos por parte de las células plasmáticas. Este hecho implica un déficit temporal de la producción de IgAs. La absorción intestinal de la IgA se ha descrito como un hecho excepcional en el recién nacido prematuro, de forma que la mucosa intestinal en estos pacientes es altamente vulnerable a microorganismos patógenos (1). La IgA protege a la mucosa intestinal del recién nacido frente a microorganismos externos. Durante la infección, la IgA inhibe la adhesión del patógeno a la mucosa, interfiere en la movilidad bacteriana y neutraliza productos tóxicos. Otro de los

mecanismos por los que actúa es la eliminación de antígenos y virus intracelulares (20,21).

El calostro contiene gran cantidad de agentes inmunoprotectores comparado con la leche madura y esto podría compensar este retraso en el desarrollo del sistema inmunológico que los recién nacidos prematuros presentan (1,2). Rodríguez y cols. (2) describieron cómo la administración de calostro por vía orofaríngea supondría un estímulo del tejido linfoide a nivel local (anillo linfático de Waldeyer, principalmente amígdala palatina y adenoides), dando lugar a factores con carácter defensivo (IL-10 e IgA). Las citocinas exógenas presentes en el calostro materno interactúan con los linfocitos del tejido linfoide asociado a mucosas. Estas citocinas pueden estimular o inhibir la función celular *in situ* o en células vecinas a través de la síntesis de nuevas citocinas. Entre

sus muchas funciones, algunas citocinas, como IL-6, estimulan a los linfocitos (T y B) y la producción de inmunoglobulinas, incluyendo la IgA (22-24).

En 2011 Rodríguez y cols. (15) publicaron el primer estudio prospectivo randomizado con doble ciego en el que se valoró el impacto inmunológico que tendría la administración de calostro orofaríngeo. Se trató de un estudio en el que solo fueron incluidos 15 pacientes, de forma que no se pudieron obtener resultados estadísticamente significativos. Se analizaron los niveles de IgAs en la orina y en el aspirado traqueal, observándose un aumento de esta al final de la intervención en el grupo que había recibido durante 48 horas el calostro orofaríngeo frente al grupo placebo.

Nosotros observamos un aumento progresivo en los niveles de IgA sérica durante el primer mes de vida en ambos grupos,

Tabla I. Características demográficas y perinatales de los pacientes durante el estudio

	Grupo Intervención (n = 17)	Grupo control (n = 16)	Nivel de significación
Edad gestacional (SG)	29,82	29,88	0,95
Peso al nacimiento (g)	1.259,41	1.346,87	0,47
Longitud al nacimiento (cm)	38,62	39,75	0,34
Perímetro cefálico del neonato (cm)	26,93	27,59	0,45
Apgar 1 min	5,88	7,31	0,03
Apgar 5 min	7,94	8,38	0,12
Vía de parto:			0,81
Vaginal	7	5	
Cesárea	10	11	
Corticoides prenatales			1
Sí	13	12	
No	4	4	
Riesgo de infección amniótica: Sí/No:			0,65
SGB materno	2/14	4/13	
Corioamniotitis			
Fiebre materna intraparto			
Rotura prematura de las membranas			
Antibióterapia intraparto			0,10
Sí	12	16	
No	3	0	
Puntuación CRIB al ingreso	2,63	1,94	0,84
Peso (g) 3. ^{er} ddv	1.145,71	1.230	0,48
Volumen de nutrición enteral (ml/kg/día) 3. ^{er} ddv	45,86	50,56	0,63
Peso (g) 15. ^o ddv	1.338	1.400	0,67
Volumen de nutrición enteral (ml/kg/día) 15.ddv	136,50	175,13	0,35
Peso (g) 30. ^o ddv	1.802	1.830	0,89
Volumen de nutrición enteral (ml/kg/día) 30.ddv	152,29	174,64	0,35

ddv: día de vida.

con un mayor contenido de IgA en la sangre en el grupo que ha recibido calostro orofaríngeo desde las primeras 24 horas de vida hasta el 15.º día. Además, esta diferencia se mantiene, de hecho se acentúa, hasta el final del periodo de seguimiento (1.º mes), a pesar del fin de la intervención. Este hecho podría reflejar que la administración del calostro por vía orofaríngea estimularía la producción endógena de IgA. Este resultado concuerda con el estudio publicado recientemente por Lee y cols. (16), en el que se observó un incremento de la IgAs en orina a las 2 semanas de vida en el grupo de pacientes que había recibido calostro orofaríngeo durante 3 días a partir de las 48-96 horas de vida frente al grupo placebo.

El aumento en la IgA sérica durante los primeros 30 días de vida demostrado en nuestro estudio está acorde con los datos publicados en el trabajo de Maldonado J. y cols. (25). En este estudio, realizado en una población de recién nacidos prematuros de nuestro medio, se objetivó igualmente un incremento en los niveles de IgA sérica durante el primer mes de vida, desde valores prácticamente indetectables en la sangre en la primera semana de vida hasta alcanzar niveles detectables en el 50-60% de los recién nacidos estudiados al mes.

En cuanto al análisis del calostro de las madres que han tenido un parto prematuro, los niveles de IgAs obtenidos en el calostro recogido en las primeras 72 horas de vida del recién nacido son similares a los datos publicados en la bibliografía (8,9,26).

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral. El número de pacientes que han completado el protocolo de tratamiento en este trabajo ha sido inferior al del estudio publicado por Lee y cols. (16) (33 sujetos frente a 42). Esta podría ser una de las razones por las que no se han obtenido unas diferencias estadísticamente significativas durante el periodo de intervención. El porcentaje de pérdida de pacientes durante el desarrollo de ambos trabajos ha sido similar, 13,16% frente al 12,5%. Hay que destacar además que nuestro estudio es el primero en el que las determinaciones de IgA se han realizado en la sangre, no en secreciones, de forma que no ha sido posible realizar una comparación en términos absolutos con otros estudios (15,16).

En conclusión, según los resultados obtenidos en nuestro trabajo, la administración de calostro orofaríngeo durante los primeros 15 días de vida se ha traducido en un aumento mayor de los niveles de IgA sérica al mes de vida en recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacimiento, lo cual indicaría una mayor capacidad defensiva. Por tanto, esta práctica podría estimular y favorecer el desarrollo del sistema inmunológico de estos pacientes altamente susceptibles. Serán necesarios nuevos estudios para reforzar estos resultados y ver si otras vías inmunitarias pudieran verse también mejoradas (lactoferrina, citocinas, etc.). Además, se precisarán estudios que nos permitan determinar la repercusión clínica de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros y de muy bajo peso al nacimiento y también en neonatos a término, enfermos, en los que la nutrición enteral completa estuviera contraindicada y se pudieran beneficiar de esta intervención.

AGRADECIMIENTOS

A M^a Belén Sánchez Martínez, enfermera de la Unidad Neonatal y consultora internacional de la Lactancia, por su iniciativa e inestimable colaboración. A todo el personal de la Unidad Neonatal que contribuye a la realización del proyecto.

A la Fundación FIBAO por su aportación en el manejo estadístico de nuestro trabajo.

Este trabajo se está desarrollando con las ayudas recibidas por: la Iniciativa para la Humanización de la Asistencia al nacimiento y la Lactancia (IHAN, convocatoria 2014), la Sociedad Española de Neonatología (ayuda a la investigación FSEN-ALTER 2014) y el Servicio Andaluz de Salud (ayuda de la Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud para la financiación de la I+i Biomédica y en Ciencias de la Salud en Andalucía para el año 2014).

Este trabajo forma parte de la tesis doctoral titulada "Administración de calostro orofaríngeo a recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Consecuencias inmunológicas", dentro del programa de Doctorado Pediatría y Puericultura de la Universidad de Granada de la doctoranda Estefanía Martín Álvarez.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gregory KE, Walker WA. Immunologic Factors in Human Milk and Disease Prevention in the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep* 2013;1(4):DOI:10.1007/s40124-013-0028-2.
2. Rodríguez NA, Meier PP. Oropharyngeal Administration of Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants: theoretical perspectives. *J Perinatol* 2009;29:1-7.
3. Ronnestad A, Abrahamsen TG, Medbo S, Reigstad H, Lossius K, Kaarensen PI, et al. Late-onset septicemia in a Norwegian national cohort of extremely premature infants receiving very early full human milk feeding. *Pediatrics* 2005;115:269-76.
4. El-Mohandes A, Picard M, Simmens S, Keiser JF. Use of human milk in the intensive care nursery decreases the incidence of nosocomial sepsis. *J Perinatol* 1997;1:130-4.
5. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The effect of maternal milk on neonatal morbidity of very-low-birth-weight infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157:66-71.
6. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:13-34.
7. Montagne P, Cuilliere ML, Mole C, Bene MC, Faure G. Immunological and nutritional composition of human milk in relation to prematurity and mother's parity during the first 2 weeks of lactation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;29:75-80.
8. Araujo ED, Goncalves AK, Cornetta M, et al. Evaluation of the secretory immunoglobulin A levels in the colostrum and milk of mothers of term and preterm infants. *Braz J Infect Dis* 2005;9:357-62.
9. Castellote C, Casillas R, Ramírez-Santana C, Pérez-Cano FJ, Franch A, et al. Premature Delivery Influences the Immunological Composition of Colostrum and Transitional and Mature Human Milk. *J Nutr* 2011;141(6):1181-7.
10. Mehta R, Petrova A. Biologically active breast milk proteins in association with very preterm delivery and stage of lactation. *J Perinatol* 2011;31:58-62.
11. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, Jegier BJ, Bruns NE. Improving the Use of Human Milk During and After the NICU Stay. *Clin Perinatol* 2010;37:217-45.
12. Lawrence RM, Pane CA. Human breast milk: current concepts of immunology and infectious diseases. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2007;37-6.
13. Bollinger RR, Everett ML, Palestrant D, Love SD, Lin SS, Parker W. Human secretory immunoglobulin A may contribute to biofilm formation in the gut. *Immunology* 2003;109:580-7.
14. Rodríguez NA. A Pilot Study to Determine the Safety and Feasibility of Oropharyngeal Administration of own Mother's Colostrum to Extremely Low-Birth-Weight Infants. *Adv Neonatal Care* 2010;10:206-12.

15. Rodríguez NA. 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;24:31-5.
16. Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, et al. Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT. *Pediatrics* 2015;135:e357.
17. Seigel JK, Smith PB, Ashley PL, Cotten CM, Herbert CC, et al. Early Administration of Oropharyngeal Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants. *Breastfeeding Medicine* 2013;8(6):491-5.
18. Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral Immune Therapy to Promote Neonatal Health. *Adv Neonatal Care* 2014;14(1):44-51.
19. Nussbaum C, Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate. *J Reprod Immunol* 2011;90(1):74-81.
20. Russel MW, Mestecky J. Humoral immune responses to microbial infections in the genital tract. *Microbes Infect* 2002;4:667-77.
21. Egmond MV, Damen CA, Spriel ABV, et al. IgA and IgA Fc receptor. *Trends Immunol* 2001;22:205-1120.
22. Garofalo R. Cytokines in human milk. *J Pediatr* 2010;156:36-40.
23. Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*. 6th ed. St. Louis: Mosby; 2001.
24. Benjamini E, Sunshine G, Leskowitz S. *Immunology; A Short Course*. New York: Wiley-Liss; 1996.
25. Maldonado J, Navarro J, Narbona E, Gil A. The influence of dietary nucleotides on humoral and cell immunity in the neonate and lactating infant. *Early Human Development* 2001;65:69-74.
26. Trégoat V, Montagne P, Béné M-C, Faure G. Increases of IgA milk concentrations correlate with IgA2 increment. *J Clin Lab Anal* 2001;15:55-8.