



VOL 11. Nº 1. AÑO 2017

BOLETIN DE LA SPAO

Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental

PREMIO PROFESOR DON ANTONIO GALDÓ VILLEGAS 2017

TÍTULO: ADMINISTRACIÓN DE CALOSTRO OROFARÍNGEO A RECIÉN NACIDOSPREMATUROS DE MUY BAJO PESO. CONSECUENCIAS INMUNOLÓGICAS.

Martín E. Peña M. Serrano L. Sánchez MB. Martín F. Alonso M. Díaz J. (1) Hurtado JS. Ochoa JJ. (2) Maldonado J. (3)
Unidad Neonatal.HMI Virgen de las nieves. Granada.(1) Institute of Nutrition and Food Technology “José Mataix Verdú”, University of Granada, 2) Department of Physiology, University of Granada, Granada, Spain.(3). Servicio Pediatría HMI Virgen de las nieves. Universidad de Granada.

Págs 1-45.

Premio Antonio Martínez Valverde SPAO 2017

ARGININA PLASMÁTICA E HIPERTENSION ARTERIAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SOBREPESO.

Blasco J(1) López R(3) Gil R(2) Sierra C (1)
(1) Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil.
(2)Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricas. Hospital Regional Universitario de Málaga
(2) Distrito sanitario Málaga-Guadalhorce

Págs.46 -64

PREMIOS COMUNICACIONES 44 REUNION SPAO

MEJOR TRABAJO ORIGINAL

Sensibilidad de los gérmenes productores de ITU en menores de 2 años ¿podemos mejorar la antibioterapia empírica?

Gámiz, A; Gómez, JM; Sánchez, R; Sorlózano A; Santos JL; Gutiérrez J.
HMI Virgen Nieves. Granada

MEJOR CASO CLINICO

Hipotiroidismo neonatal por exposición materna a contraste yodado : ¿deberíamos revisar las recomendaciones actuales?

Torrejon Almeida S; Godoy Molina E; Gutiérrez del Álamo, J; García Fuentes, E; Urda Cardona, A; López Sigüero, J.P.
UGC Pediatría. HRU Málaga.

ACCESITS

Págs.65 -76

Boletín de la SPAO

(ISSN: 1988-3420)

Órgano de expresión de la Sociedad de Pediatría de Andalucía Oriental

Editores Jefe

*Julio Romero Gonzalez
Javier Díez-delgado Rubio*

Editor Asociado

Jose Antonio Hurtado Suazo

Director honorífico

Gabriel Galdó Muñoz

Consejo editorial

*Gabriel Galdó Muñoz
Carlos Ruiz Cosano
María José Miras Baldo
Eduardo Narbona López
José Antonio Hurtado
Carlos Roca Ruiz
Juan Manuel Fernández García
Emilio José García García
José María Gómez Vida
Francisco Giménez Sánchez
Francisco Javier Garrido
Torrecillas
Julio Ramos Lizana
José Miguel Ramón Salguero
Enrique Blanca
Antonio Jerez Calero
Pilar Azcón González de Aguilar
José Maldonado Lozano
Carlos Trillo Belizón
María del Mar Vázquez del Rey
Antonio Bonillo Perales
Adolfo Sánchez Marengo
Carlos Jiménez Álvarez
Ana Martínez-Cañabate Burgos
Francisco Girón Caro
José Murcia García
Emilio del Moral Romero
María Angeles Vázquez López
VictorBolivar Galiano*

Almería. España

*Paraje de Torrecardenas SN
contacto@spao.info*

Normas de Publicación en

http://www.spao.info/Boletin/normas_publicacion.php

Publicación trimestral

PREMIO PROFESOR DON ANTONIO GALDÓ VILLEGAS 2017

TÍTULO: ADMINISTRACIÓN DE CALOSTRO OROFARÍNGEO A RECIÉN NACIDOSPREMATUROS DE MUY BAJO PESO. CONSECUENCIAS INMUNOLÓGICAS.

Estefanía Martín Álvarez. Manuela Peña Caballero. Laura Serrano López. M^a Belén Sánchez Martínez.

Francisca Martín Peregrina. Mercedes Alonso Moya. Javier Díaz Castro. (1)

José Antonio Hurtado Suazo. Julio J Ochoa Herrera. (2) José Maldonado Lozano. (3)

Unidad Neonatal.HMI Virgen de las nieves. Granada.

- (1) Institute of Nutrition and Food Technology “José Mataix Verdú”, University of Granada,
 - 2) Department of Physiology, University of Granada, Granada, Spain.
 - (3). Servicio Pediatría HMI Virgen de las nieves. Universidad de Granada.
-

RESUMEN

El recién nacido prematuro de muy bajo peso es un neonato inmunológicamente inmaduro que además presenta una alteración de las barreras naturales de defensa frente a infecciones. 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 factores inmunológicamente activos, con un papel biológico importante en la protección del niño pretérmino. La administración de calostro por vía orofaríngea se ha postulado en los últimos años como un complemento de la nutrición enteral trófica.

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 séricos de IgA, lactoferrina y citoquinas pro y antiinflamatorias en recién nacidos prematuros menores de 32 SG y/o

Peso inferior a 1500g durante primer mes de vida. Se ha desarrollado un estudio de intervención no aleatorizado con grupo control, en el que se han incluido 38 recién nacidos con 32+6 SG y/o menores de 1500 gramos de peso. Los sujetos han recibido 0,2ml de calostro de su madre cada 4h, desde las primeras 24 horas hasta el 15º día de vida. Se han medido niveles de IgA, lactoferrina, resistina, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10 y TNF- α en sangre al nacimiento, 3º, 15º y 30º días de vida. Se ha demostrado en el grupo de intervención un aumento de la producción de Ig A, lactoferrina y en un cambio del perfil inflamatorio, con disminución de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-8, TNF- α) y aumento de anti-inflamatorias (IL-1 Ra) en el primer mes de vida. Por tanto, esta práctica podría estimular y favorecer el desarrollo del sistema inmunológico de estos pacientes altamente

susceptibles y aunque se precisan de futuros estudios con un número superior, nuestros resultados muestran una vía de gran interés para recién nacidos prematuros y también neonatos a término, enfermos, en los que la nutrición enteral completa esté contraindicada y que podrían beneficiarse de esta intervención.

1. JUSTIFICACIÓN

La finalidad de este trabajo es realizar un estudio sobre el valor inmunológico que tendría la administración de calostro por vía orofaríngea en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. Se pretende aportar información sobre la utilización del calostro como una potencial “terapia inmune” y no simplemente como un alimento en este grupo de pacientes, constituyendo una alternativa a la dieta enteral absoluta y/o un complemento de alimentación trófica de los primeros días de la vida de estos niños.

Es importante destacar que los resultados obtenidos en este estudio pueden apoyar el conocimiento disponible sobre el valor del calostro como producto biológicamente fundamental para el recién nacido en general y el prematuro en particular, con objeto de conseguir una menor incidencia de patologías graves de la etapa neonatal del recién nacido prematuro como son la sepsis nosocomial y la enterocolitis necrosante.

Los resultados esperados se incluirán en la práctica diaria y protocolos de atención a

recién nacidos prematuros y enfermos ingresados en unidades de cuidados intensivos. Todos estos elementos básicos y retos en la asistencia diaria al recién nacido prematuro. Este estudio supondrá también la promoción de la lactancia materna entre las madres de niños prematuros ingresados en las Unidades de Neonatología una de las principales medidas recomendadas por los expertos para un correcto crecimiento y desarrollo del neonato.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 Prematuridad. Definición. Epidemiología.

Los recién nacidos prematuros son aquellos neonatos nacidos antes de la 37 semana de edad gestacional. El término pretérmino no implica valoración de madurez, como lo hace prematuro, aunque en la práctica ambos términos se usan indistintamente. Según los datos de la OMS (1) cada año nacen en el mundo unos 15 millones de niños prematuros, es decir aproximadamente 1 de cada 10 nacimientos. Estos niños tienen un elevado riesgo de mortalidad y morbilidad, relacionada con el peso y la edad gestacional. Según los datos de Instituto Nacional de Estadística, la incidencia de prematuridad en España se sitúa en torno al 7,4% de los nacimientos y ha ido aumentando en los últimos 20 años, principalmente en las edades próximas al término (5,84%, 6,84% y 7,4% en los años 1996, 2006 y 2010) (2).

Actualmente, los recién nacidos de muy bajo peso (RNMBP), con peso al nacimiento inferior a 1500g, son los grandes consumidores de los recursos económicos y humanos en las Unidades Neonatales, ya que necesitan con frecuencia ingreso en cuidados intensivos, con estancias prolongadas, y requieren más recursos materiales, farmacológicos y humanos que los prematuros de mayor peso. El grupo de RNMBP representa el 1,5-2% de todos los recién nacidos, pero es el responsable de la mayor morbilidad y mortalidad en el período neonatal. La supervivencia y el mejor pronóstico a largo plazo de los recién nacidos prematuros están íntimamente relacionados con el peso, edad gestacional y muy condicionados por los acontecimientos adversos perinatales (hipoxia perinatal, malformaciones graves, severidad del distrés respiratorio o necesidades de oxigenoterapia inmediata tras el parto (3,4).

2.2 Particularidades inmunológicas del recién nacido prematuro.

El 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 el tracto intestinal. 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 (5). El sistema inmunitario innato de los recién nacidos prematuros presenta un desarrollo inmaduro, reflejado 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 (6), llegando a producir un daño en el tejido del huésped. El recién nacido presenta además una reserva de neutrófilos limitada, con menor capacidad para aumentar la producción durante los periodos de rápido consumo, como son la infección o los procesos inflamatorios (7). El sistema de complemento del recién nacido proporciona una actividad opsonina limitada, con actividad y niveles de la vía alternativa del complemento que no alcanzan el 50% de los valores del adulto, inferiores cuanto menor es la edad gestacional (8).

La inmunidad adaptativa se sustenta en dos pilares: inmunidad humoral e inmunidad celular. Ambas son deficitarias en el recién nacido, dependiendo estrechamente de la transferencia y normal funcionamiento del sistema inmunitario materno (7).

La inmunidad humoral depende de la producción de inmunoglobulinas por parte de los linfocitos B y las células plasmáticas. Los linfocitos B productores de inmunoglobulinas no son completamente funcionales al nacimiento, lo que conlleva un retraso en la activación de estos linfocitos y, por tanto, un retraso en la maduración de la producción de anticuerpos por parte de las células

plasmáticas (5). Este hecho implica un déficit temporal de la producción de Inmunoglobulina A secretora (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 (5).

La inmunidad celular no se trasfiere de la madre al feto, a diferencia de la inmunidad humoral. Por tanto, el recién nacido depende exclusivamente de sus propias células T, además de los elementos del sistema inmune innato, para defenderse de las infecciones causadas por patógenos intracelulares, responder a la vacunación y rechazar tejidos extraños (9). Las citoquinas juegan un papel fundamental en la comunicación intercelular del sistema inmune. En el recién nacido prematuro se ha descrito un descenso en los niveles séricos de estos mediadores. Este hecho tendrá una repercusión en diferentes aspectos del sistema inmune:

- Provoca una alteración de la inmunidad celular y humoral, en la producción de inmunoglobulinas y además repercute en la respuesta innata.

- La IL-4 es necesaria para la diferenciación de las células B y producción de anticuerpos. El descenso de IL-6 se reflejaría en un descenso de IgAs(10), pues esta interleuquina está considerada como uno de los principales estímulos para la diferenciación

de células B y producción de inmunoglobulinas (incluida la IgAs).

- Los bajos niveles de IL-8 observados en los recién nacidos prematuros reducirían su capacidad para localizar la infección, ya que la IL-8 tiene un papel importante en la quimiotaxis, movilización y activación de los neutrófilos (11).

El recién nacido prematuro precisa de numerosos procedimientos invasivos (cateterismos vasculares, intubación endotraqueal, alimentación parenteral, etc) asociados a la asistencia sanitaria, siendo alta la posibilidad de adquirir una infección, a lo que se añade una respuesta limitada que compromete su pronóstico (12,13). La sepsis nosocomial y la enterocolitis necrosante (NEC) son en la actualidad dos de las patologías que puede sufrir un neonato prematuro durante los primeros días de hospitalización postnatal. Están asociadas a una mayor morbilidad y mortalidad en este grupo de pacientes debido a la gravedad y complejidad de estos procesos(14,15). La inmadurez del sistema inmunológico descrita explica la incapacidad de limitar la infección a un territorio orgánico de forma que la infección neonatal se considera sinónimo de sepsis, con focos secundarios que comprometen gravemente el pronóstico. En la NEC, la respuesta inflamatoria desproporcionada frente a una agresión se ha propuesto, también, como uno de los posibles factores etiopatogénicos (16).

2.3 Lactancia materna. Beneficios inmunológicos en el recién nacido prematuro.

En 1990 y 2002 la OMS/UNICEF (17) estableció que todos los recién nacidos deberían ser alimentados con leche de su propia madre, más en el caso de los prematuros de muy bajo peso o con factores de riesgo de enterocolitis. El comienzo de la alimentación enteral con calostro es la mejor opción posible. Sin embargo, esta práctica exige iniciar el apoyo a la extracción de la leche de manera eficaz en las primeras horas tras el parto.

La leche materna es un fluido complejo que comprende gran variedad de compuestos químicos y de células (18). Está constituida no sólo por macronutrientes, sino que contiene además micronutrientes y factores bioactivos, como enzimas, citoquinas y factores de crecimiento que hacen que se adapte a las necesidades particulares del recién nacido. Esta podría ser la razón, en parte, de porqué la leche materna tiene funciones únicas en el desarrollo de la mucosa intestinal y del sistema inmune de los recién nacidos (19). La composición de la leche materna varía entre mujeres, pero también se modifica durante el periodo de lactancia, de forma que la concentración de factores bioactivos es mayor en el calostro (leche secretada durante el embarazo y postparto inmediato) que en la leche de transición y

madura (20). Además, el grado de prematuridad también puede jugar un papel en la composición de la leche, adaptándose su contenido para compensar el retraso en el desarrollo de su sistema inmune. Diversos estudios han objetivado (21,22) que el calostro de las madres de recién nacidos prematuros presenta una mayor concentración de factores inmunológicos que el de las madres de niños nacidos a término. Para los recién nacidos prematuros, la exposición a los factores inmunes de la leche materna cobra mayor importancia, ya que no sólo proporciona defensas frente a enfermedades a corto plazo, sino que también ayuda a asegurar un correcto desarrollo del sistema inmune a largo plazo (5).

2.4 Administración de calostro orofaríngeo.

El calostro es fundamental en la transición de la nutrición intrauterina a extrauterina. Se produce cuando las uniones del epitelio de la glándula mamaria aún están abiertas, posibilitando 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 (IgAs, lactoferrina, citoquinas pro y anti-inflamatorias y factores de crecimiento) que proporcionan a los recién nacidos protección inmunológica. Estas uniones se cierran progresivamente durante los primeros días después del nacimiento, por ello la

composición del calostro difiere de la leche madura (23).

Los primeros días de vida de un recién nacido prematuro representan un período crítico para iniciar la alimentación enteral con calostro debido a la presencia en muchas ocasiones de inestabilidad clínica asociada. En los últimos años se ha postulado la administración de calostro por vía orofaríngea (absorción del mismo a través de la mucosa oral) como una potencial “terapia inmune” en el grupo de pacientes prematuros que no pueden ser alimentados por vía oral, mediante succión directa, debido a su inmadurez neurológica (ausencia de mecanismo de succión-deglución coordinado) o por el riesgo de comorbilidades asociadas (NEC).

Recientemente se han publicado varios trabajos (24-27) 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 del neonato, a través del estímulo del tejido linfoide asociado a mucosas (TLAM), proporcionando una barrera de protección local y modificando los niveles de los factores

inmunológicos derivados, como IgAs y la lactoferrina, en los fluidos corporales. Rodríguez y cols (24) describieron como 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 citoquinas exógenas presentes en el calostro materno interactuarían con los linfocitos del TLAM, estimulando o inhibiendo la función celular in situ o en células vecinas a través de la síntesis de nuevas citoquinas.

Durante la lactancia, con la succión directa del recién nacido al pecho, las citoquinas de la leche materna estimulan el TLAM a nivel orofaríngeo y a nivel intestinal. Este doble estímulo provocaría una respuesta mayor que si el estímulo ocurre en un solo lugar. Los RNMBP ingresados en UCIN, que reciben la nutrición enteral a través de una sonda nasogástrica, pierden el contacto de la leche materna con el tejido linfoide orofaríngeo. Este déficit podría ser corregido con la administración del calostro por vía orofaríngea,

3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1 Hipótesis

La administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros, que son pacientes inmunológicamente comprometidos, puede ser una terapia inmune eficaz al aumentar los marcadores inmunológicos (IgA, lactoferrina, resistina y citoquinas pro y antiinflamatorias) y en consecuencia podría reducir el riesgo de enterocolitis necrosante, sepsis nosocomial y/o muerte en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

3.2 Objetivos

El objetivo **principal** del estudio es evaluar los efectos que pueda tener la administración de calostro orofaríngeo sobre los inmunomarcadores relacionados con la defensa (lactoferrina, resistina, citoquinas pro-antiinflamatorias e IgA) en recién nacidos prematuros de muy bajo peso.

Como objetivos **secundarios** se plantean:

- Estudiar la repercusión clínica de la administración de calostro orofaríngeo a nivel de patología digestiva e infecciosa.
- Estudiar la posible relación de los inmunomarcadores con la enterocolitis necrosante e infecciones nosocomiales.

- Valorar la seguridad de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos de muy bajo peso, en términos de estabilidad clínica durante el procedimiento.
- Establecer sistema que permita la extracción de calostro en las madres que han tenido un hijo prematuro desde las primeras horas postparto y de esta manera establecer un elemento de promoción de la lactancia materna en esta población.

4. METODOLOGÍA

4.1 Pacientes del estudio.

Se trata de un estudio de intervención no aleatorizado con grupo control desarrollado en Unidad de Neonatología de un Hospital de III-b Nivel desde Abril 2014 hasta Abril de 2015. Ha sido valorado por el Comité Ético de Investigación Clínica de dicho Hospital, 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).

4.1.1. Población

La población de referencia la constituyen los recién nacidos prematuros menores de 32+6 semanas de edad gestacional y/o menores de 1500 g de peso que ingresarán en la Unidad de Cuidados

Intensivos Neonatales del Hospital de III-b nivel.

4.1.1.1. Criterios de inclusión:

- Recién nacido prematuro con una edad gestacional inferior a 32+6 semanas o con un peso al nacimiento inferior a 1500 g ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
- Aceptación libremente de los padres/tutores legales para participar en el estudio, una vez leído y firmado el consentimiento informado para la participación del recién nacido en el estudio (Anexo 1).

4.1.1.2. Criterios de exclusión

- Recién nacidos con cromosomopatías o malformaciones congénitas mayores.
- Recibir drogas vasopresoras superiores a 10 mcg/kg/min.
- No aceptación de consentimiento informado para participar en el estudio por parte de los padres o tutores legales del recién nacido.

4.2 Diseño de los grupos e intervención

4.2.1 Selección de sujetos e información a los padres/representantes legales

La selección de sujetos y su seguimiento se llevó a cabo por parte del

personal de la Unidad de Neonatología (neonatólogos y enfermeras participantes en el proyecto). En caso de amenazas de partos prematuros ingresados en la Unidad de Ginecología, la enfermera responsable del protocolo de atención prenatal realizó la primera visita informativa. Se le explicaba el procedimiento de administración orofaríngea a la madre que expresaba su deseo de dar lactancia materna a su bebé. Cuando tenía lugar el parto prematuro, en las 24 horas post-parto, se informaba nuevamente sobre esta intervención, los beneficios y el sistema para la extracción de la leche (Anexo 2). Una vez que los padres o tutores legales de los recién nacidos fueron informados y aceptaron el consentimiento informado, los sujetos fueron asignados al grupo que recibiría calostro materno por vía orofaríngea (grupo calostro), si se disponía del mismo en las primeras 24 horas de vida. Por otro lado, si se evidenciaba una imposibilidad materna de lactar o no disponibilidad de calostro en las primeras 24 horas de vida, los recién nacidos eran incluidos en el grupo control (no administración orofaríngea de calostro materno).

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. Las características de cada grupo se describen a continuación:

- Grupo calostro (N= 20): reciben 0,2 ml de calostro orofaríngeo cada 4 horas

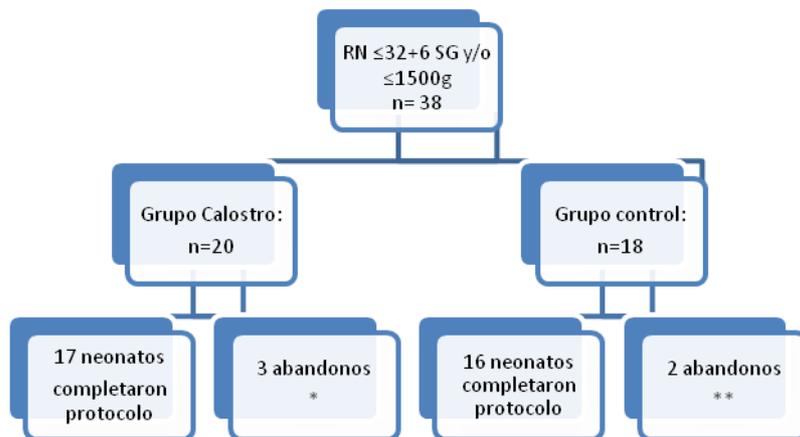
desde las primeras 24 horas de vida hasta el 15º día de vida.

- Grupo control (N=18): no reciben calostro por vía orofaríngea.

Hubo 5 abandonos (3 entre el grupo 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.

Figura 1. Diagrama de flujo donde se muestran los participantes en el estudio.



* 3 pacientes fallecieron durante la primera semana de vida. Se trataba de RNPT extremos (25-26 SG) con peso < 750 g

** Hubo un fallecimiento a las 72 h de vida de RNPT de 23+5 SG y se realizó una limitación del esfuerzo terapéutico por alto riesgo de secuelas neurológicas el 5º día en un RNPT de 25 SG.

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 para la misma.

4.2.2 Intervención

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. El calostro era recogido por las madres en un recipiente estéril que posteriormente se entregaba directamente en la Unidad de Neonatología (Figura 2). 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 (Figura 3).

Figura 2. Recipiente estéril que se le entrega a la madre para recogida de calostro.



Figura 3. Jeringas estériles cargadas con calostro, correctamente identificadas y datadas.



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 durante el período de tiempo del estudio. 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. La enfermera

responsable del cuidado del paciente administró el calostro. El procedimiento consistía en colocar la jeringa en la boca del bebé, dirigiendo hacia la orofaringe y administrar 0,1 ml (aproximadamente siete gotas) del calostro durante un período de al menos dos minutos en un lateral. Sin retirar la jeringa dentro de la boca del bebé, se redirigía la jeringa hacia lado contralateral de la mucosa bucal y se administró el 0,1 ml restante (Figura 4).

Figura 4. Administración de calostro orofaríngeo a recién nacido portador de sonda nasogástrica y sistema de ventilación no invasiva nasal.



Durante el procedimiento se vigiló la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación cutánea de oxígeno y la presión arterial, en caso de estar monitorizada de forma invasiva a través de catéter en arteria umbilical. En caso de percibirse una disminución significativa mantenida de la

saturación cutánea de oxígeno inferior al 88%, bradicardia menor a 100 lpm o presentar señales de agitación o discomfort, el procedimiento se interrumpiría.

El personal de enfermería de UCIN tenía a su disposición las instrucciones para realizar la técnica a través de un documento que se mantenía en la carpeta de tratamiento de cada paciente (Anexo 3). Cada paciente disponía de una hoja de registro en la que se recogieron variables perinatales (Anexo 4).

4.3 Variables analizadas

4.3.1 Variables independientes

- Variables Maternas: factores de riesgo infeccioso (corioamnionitis materna, cultivo Estreptococo grupo B, tiempo de amniorrexis hasta el parto); uso de antibiótico prenatal/intraparto por riesgo infeccioso; tipo de antibiótico utilizado; tipo de parto (vaginal, cesárea), corticoides prenatales.
- Variables recién nacido:
 - Al nacimiento: edad gestacional, puntuación Apgar 1/5; parámetros antropométricos al nacimiento (peso, longitud, perímetro cefálico), CRIB, tipo de terapia antibiótica

inicial recibida y duración de la misma.

- Durante el tiempo de estudio: tipo de alimentación y volumen de nutrición de enteral, necesidad y tipo de soporte respiratorio, alteración en ecografía cerebral y desarrollo de retinopatía de la prematuridad al mes de vida. Para la clasificación de los hallazgos patológicos en la ecografía cerebral se ha utilizado las clasificaciones de Papile en 1978 modificada por Volpe (28) y de De Vries (29)

4.3.2 Variables dependientes:

- Analíticas:
 - Muestra de sangre: determinación IgA, lactoferrina, resistina y perfil inflamatorio (IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α).
 - Muestra de calostro materno: determinación IgA, lactoferrina, resistina y perfil inflamatorio (IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α).
- Clínicas:
 - Enterocolitis necrosante: si (Grado \geq Clasificación Bell) (30).
 - Sepsis nosocomial: sí/no

- Sepsis comprobada: síntomas o signos clínicos de infección, marcadores biológicos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) (recuento leucocitario alterado, PCR > 12 mg/l) y hemocultivo positivo (31).

4.4 Obtención y análisis de muestras

4.4.1 Obtención de las muestras de sangre y calostro

En el Anexo 3 aparece resumido el plan de trabajo seguido en este estudio. 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 h vida), M2 (3º día de vida), M3 (15º día de vida) y M4 (30º día de vida). Estas extracciones se hicieron coincidir con los controles analíticos habituales que se realizan por protocolo al ingreso, con el despistaje de metabopatías y seguimiento en los pacientes prematuros ingresados en UCIN. La muestra de calostro del grupo intervención se recogió en los primeros 3 días postparto. Las muestras fueron identificadas con el nombre del paciente y número de historia clínica por el personal de enfermería encargado del cuidado del paciente. 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 1000xg. El suero obtenido se alicuyó y fue almacenado a -20° C hasta ser analizado.

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

En cada muestra se determinó:

- Muestra de sangre: determinación IgA, lactoferrina, resistina y perfil inflamatorio (IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α).
- Muestra de calostro materno: determinación IgA, lactoferrina, resistina y perfil inflamatorio (IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α).

4.4.2 Análisis y procesamiento de las muestras

4.4.2.1 Determinación de citoquinas en suero

Los niveles de citoquinas se midieron mediante el kit comercial de EMD Millipore's

MILLIPLEX® MAP Human Cytokine/Chemokine (HCYTOMAG-60k), usando el Citómetro de placas Luminex 200, Luminex Corporation (Austin, Estados Unidos) y el software xPONENT (un software para la adquisición y análisis de datos con equipos Luminex). Este kit permite la cuantificación simultánea de las siguientes 41 citoquinas y quimioquinas humanas. Entre ellas, hemos utilizado las siguientes: IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α .

4.4.2.2 Determinación de lactoferrina y resistina

Las concentraciones de Lactoferrina y Resistina en suero se realizaron mediante el Kit comercial MILLIPLEX® MAP HUMAN SEPSIS PANEL 3 MAGNETIC BEAD panel kit 96-Well Plate Assay HSP3MAG-63K. Este kit se utiliza para la determinación simultánea de los siguientes analitos implicados en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica: Lactoferrina, Elastasa 2, Resistina, Trombospondina-1, NGAL. En nuestro estudio, siguiendo las instrucciones de la casa comercial, se midieron lactoferrina y resistina.

4.4.2.3. Determinación de Inmunoglobulina A

Las determinaciones de IgA en suero y en leche materna se realizaron utilizando ELISA-Kit para cuantificación de IgA en suero, plasma y otros líquidos biológicos (SEA546Hu

96 TestsEnzyme-linked Immunosorbent Assay Kit For Immunoglobulin A, Clud-Clone Corp, Houston, USA).

4.5 Análisis estadístico

Los datos fueron introducidos, de forma anónima, en la base de datos general del estudio (sistema informático IBM SPSS Statistics 19).

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 Shapiro -Wilks. Para comparar las características basales entre los grupos caso y control se llevo a cabo un análisis bivalente. Para las variables numéricas se utilizó el test t de Student para muestras independientes o Mann-Whitney en caso de no normalidad. En el caso de las variables cualitativas, se empleó el test chi-cuadrado de Pearson o Fisher en los casos en los que no se cumplieron las condiciones de aplicabilidad.

Para analizar la evolución de los inmunomarcadores en los distintos momentos medidos entre casos y controles, se ha realizado un Modelo Lineal General de medidas repetidas, considerando como factor intra-sujetos los 4 momentos de

tiempo estudiados (primeras 24 horas de vida, día 3, día 15 y día 30) y como factor inter-sujetos el grupo (calostro y control). La hipótesis de esfericidad se contrastó con el test de Mauchy, y en los casos en los que no se cumplió, se utilizó el contraste de Greenhouse-Geisser.

Adicionalmente, para contrastar posibles diferencias en los valores de IgA, lactoferrina, resistina, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α recogidos en sangre entre los grupos 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, Lactoferrina, Resistina, IL-1Ra, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α 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.

Dentro de los objetivos secundarios en los que se valora la repercusión clínica de la administración de calostro, para analizar la relación entre los distintos inmunomarcadores y la presencia de sepsis o NEC en los momentos M3 y M4 y retinopatía, se ha contrastado con el test no paramétrico de Mann-Whitney, debido a que el reducido número de eventos no permitió la realización de los correspondientes test paramétricos.

Para todos los contrastes se consideró un nivel de significación de 0.05.

5. RESULTADOS

5.1 Características perinatales de los recién nacidos prematuros.

Las Tablas 1 y 2 muestran que los grupos comparados fueron homogéneos en las características basales y demográficas recogidas a lo largo del estudio.

5. RESULTADOS

5.1 Características perinatales de los recién nacidos prematuros.

Las Tablas 1 y 2 muestran que los grupos comparados fueron homogéneos en las características basales y demográficas recogidas a lo largo del estudio.

Tabla 1. Antecedentes prenatales

	Calostro (N=17)	Control (N=16)	<i>p</i>
Via de parto:			
• Vaginal	7	5	<i>0,81</i>
• Cesárea	10	11	
Corticoides prenatales			
• Sí	13	12	<i>1</i>
• No	4	4	
Riesgo infección amniótica: Sí/No:			
• SGB materno	2/14	4/13	<i>0,65</i>
• Corioamionitis			
• Fiebre materna intraparto			
• Rotura prematura de membranas			
Antibióterápia intraparto			
• Sí	12	16	<i>0,10</i>
• No	3	0	

Valor representado: número total de pacientes

Tabla 2. Características neonatales

	Calostro (N=17)	Control (N=16)	<i>p</i>
Edad gestacional (SG)	29,82 (±0,71)	29,88 (±0,44)	<i>0,95</i>
Peso al nacimiento (g)	1259,41 (±87,07)	1346,87 (±80,72)	<i>0,47</i>
Longitud al nacimiento (cm)	38,62 (±0,85)	39,75 (±0,84)	<i>0,34</i>
Perímetro cefálico nacimiento (cm)	26,93 (±0,67)	27,59 (±0,56)	<i>0,45</i>
Sexo: M/F	11/6	11/5	<i>1</i>
Apgar 1 min	5,88 (±0,51)	7,31 (±0,51)	<i>0,03</i>
Apgar 5 min	7,94 (±0,26)	8,38 (±0,25)	<i>0,12</i>
Puntuación CRIB al ingreso	2,63 (±0,81)	1,94 (±0,50)	<i>0,84</i>

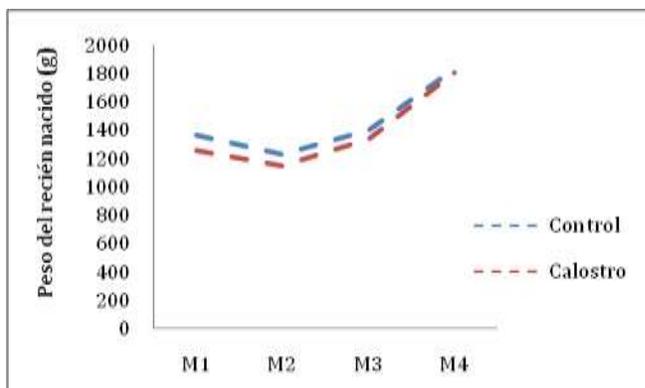
Valores medios (±EEM)

5.2 Evolución del peso durante el estudio.

La ganancia ponderal de los pacientes a lo largo del primer mes de vida

no ha mostrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio (Gráfica 1.)

Gráfica 1. Evolución del peso de los pacientes durante el estudio.



Descripción de la ganancia ponderal de los pacientes durante el estudio. M1: nacimiento; M2: 3° día de vida; M3: 15° día de vida; M4: 30° día de vida. Valores representados: media

5.3 Evolución y tipo de nutrición enteral recibida durante el estudio.

5.3.1 Volumen de nutrición enteral

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los valores de nutrición enteral en cada momento del estudio entre los grupos comparados (gráfica 2).

5.3.2 Tiempo hasta alcanzar nutrición enteral completa

El tiempo requerido hasta alcanzar la nutrición enteral completa ha sido inferior en 1,5 días en el grupo calostro (6,64 vs 8,10 días de media), aunque esta diferencia no ha sido estadísticamente significativa ($p=0,56$).

5.3.3 Tipo de nutrición enteral recibida

Durante el periodo de intervención, dos pacientes no han cumplido criterios para recibir nutrición enteral o han precisado interrumpir la nutrición enteral trófica que se había iniciado. A las 72 horas de vida (M2) el 93% de los pacientes reciben nutrición enteral con leche humana. De estos, el 23,3% lo hacen exclusivamente con leche materna de su propia madre y el 76,7% precisan la administración de leche humana procedente del Banco de Leche Humana, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos. El porcentaje de pacientes que reciben leche

humana se mantiene en el 87,90% a los 15 días de vida (M3), con lactancia materna exclusiva en el 63,3%, mientras que el 36,7% de los niños precisan aún leche humana donada procedente de Banco de Leche Humana.

Al mes de vida, el 70% de los neonatos reciben leche humana. En el análisis de recepción de leche humana frente a fórmula de prematuros se obtiene un resultado estadísticamente significativo $p=0,05$.

5.4 Morbilidad durante el tiempo de estudio

El 24% de los pacientes han precisado ventilación mecánica durante el primer mes de vida, tres del grupo calostro y cinco del grupo control. No obstante el número de pacientes que han recibido ventilación no invasiva, en su mayoría modalidad CPAP nasal, alcanza el 85%.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en entre grupos con respecto a la necesidad y tipo de soporte respiratorio.

A nivel neurológico, el 48,5% de los pacientes de nuestro estudio presentan un hallazgo patológico en la ecografía cerebral del 1º mes de vida, sin obtener diferencia estadísticamente significativa ($p=0,12$). Las lesiones predominantes, en ambos grupos,

son lesiones de sustancia blanca (leucomalacia periventricular grado I) y HIV grado I-II. La valoración oftalmológica realizada al mes de vida evidenció el desarrollo de retinopatía de la prematuridad en el 15% de los pacientes, sin diferencias entre grupos.

5.5 Determinación de los niveles de

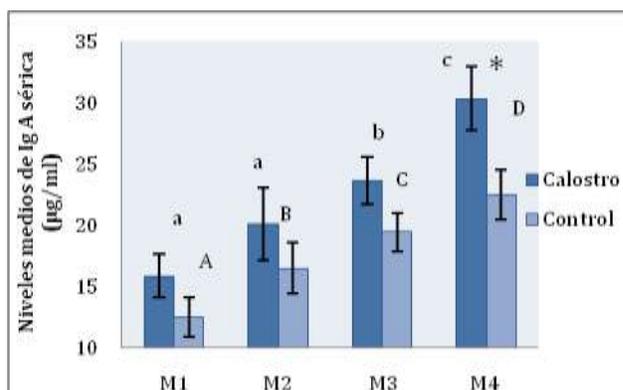
Inmunoglobulina A en suero.

Tabla 3. Valores de IgA sérica registrados durante el estudio.

	M1	M2	M3	M4
IgA µg/ml				
<i>Calostro</i>	15,96 (±1,84)	20,08 (±2,98)	23,59 (±1,57)	30,34 (±2,65)
<i>Control</i>	12,72 (±1,56)	16,95 (±2,10)	19,45 (±1,50)	22,64 (±1,89)
<i>p</i>	0,18	0,31	0,09	0,026

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.
Valores representados: media (EEM) T-Student: nivel significación $p < 0,05$

Gráfica 3. Evolución de los niveles séricos de IgA durante el estudio.



Comparativa entre grupos de los valores medios de nivel de Inmunoglobulina A en sangre en los diferentes momentos del estudio. Cada barra de error representa el error típico de la media calculado.

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.

-T-Student (calostro/control): *Diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$ al mes de vida.

-T-Student (muestras relacionadas en cada grupo) la aparición de letras no coincidentes en cada grupo indica la existencia de diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Grupo calostro: a,b,c,d; Grupo control: A,B,C,D): incremento significativo durante el tiempo de estudio en ambos grupos

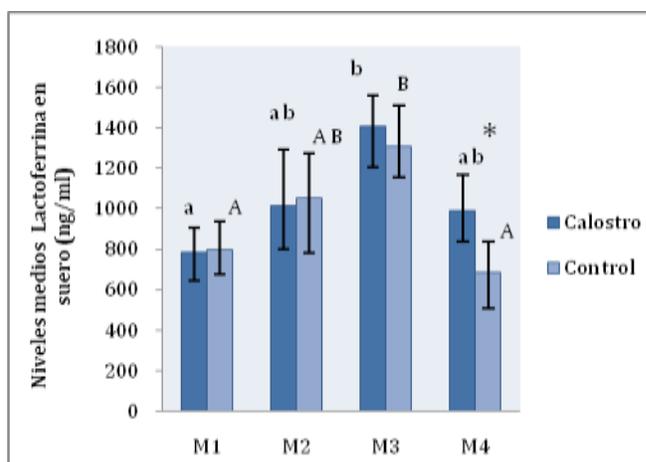
5.6 Determinación de los niveles de Lactoferrina en suero.

Tabla 4. Valores de lactoferrina sérica registrados durante el estudio.

	M1	M2	M3	M4
Lactoferrina (ng/ml)				
<i>Calostro</i>	784,58 (±142,66)	1016,59 (±218,49)	1406,33 (±201,99)	991,13 (±154,26)
<i>Control</i>	795,33 (±121,57)	1055,38 (±276,11)	1306,39 (±154,25)	682,02 (±173,65)
<i>p</i>	0,74	1	0,63	0,014

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.
Valores representados: media (±EEM) T-Student: nivel significación $p < 0,05$

Gráfica 4. Evolución de los niveles séricos de lactoferrina durante el estudio.



Comparativa entre grupos de los valores medios de nivel de lactoferrina en sangre en los diferentes momentos del estudio. Cada barra de error representa el error típico de la media calculado. M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida. T-Student (calostro/control): * Diferencia estadísticamente significativa $p < 0,014$ entre grupo calostro y grupo control T-Student (muestras relacionadas en cada grupo) la aparición de letras no coincidentes en cada grupo indica la existencia de diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Grupo calostro: a,b,c,d; Grupo control: A,B,C,D): diferencias estadísticamente significativas entre M1 y M3 en cada grupo.

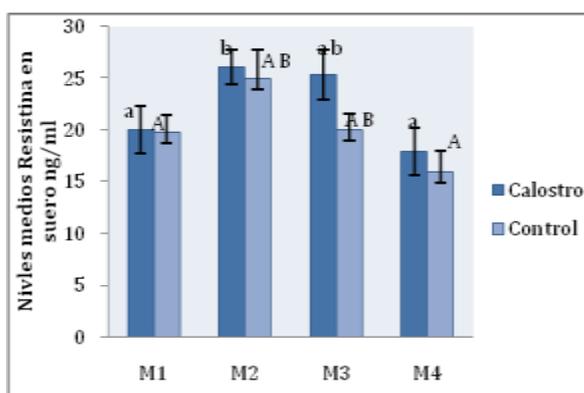
5.7 Determinación de los niveles de resistina en suero.

Tabla 5. Valores de resistina sérica registrados durante el estudio.

	M1	M2	M3	M4
Resisitina (ng/ml)				
<i>Calostro</i>	20,0 (±2,3)	26,1 (±1,7)	25,3 (±2,4)	17,9 (±2,3)
<i>Control</i>	19,7 (±1,7)	24,9 (±2,9)	20,0 (±2,1)	15,9 (±2,1)
<i>p</i>	0,84	0,90	0,17	0,71

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.
Valores representados: media (±EEM) T-Student: nivel significación $p < 0,05$

Gráfica 5. Evolución de los niveles séricos de resistina durante el estudio.



Comparativa entre grupos de los valores medios de nivel de resistina en sangre en los diferentes momentos del estudio. Cada barra de error representa el error típico de la media calculado. M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida. T-Student (caso/control): no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas T-Student (muestras relacionadas en cada grupo) la aparición de letras no coincidentes en cada grupo indica la existencia de diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Grupo calostro: a,b,c,d; Grupo control: A,B,C,D): aumento estadísticamente significativo en M2 vs a M1 y M4 en los dos grupos.

5.8. Determinación de los niveles de Interleuquinas en suero.

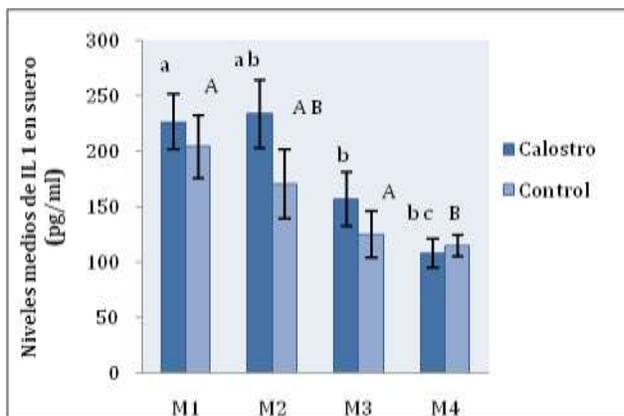
5.8.1 Interleuquina 1-Ra

Tabla 6. Valores de IL-1Ra sérica registrados durante el estudio.

	M1	M2	M3	M4
IL-1Ra pg/ml				
<i>Calostro</i>	226,0 (±25,0)	233,6 (±30,7)	156,5 (±24,3)	107,6 (±13)
<i>Control</i>	204,1 (±28,3)	170,4 (±31,6)	125,3 (±21,0)	114,6 (±9,3)
<i>p</i>	0,46	0,08	0,49	0,42

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.
Valores representados: media (±EEM) T-Student: nivel significación $p < 0,05$

Gráfica 6. Evolución de los niveles séricos de IL-1Ra durante el estudio.



Comparativa entre grupos de los valores medios de nivel de IL-1Ra en sangre en los diferentes momentos del estudio. Cada barra de error representa el error típico de la media calculado. M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida. T-Student (calostro/control): No Diferencias estadísticamente significativas entre grupo calostro y grupo control. T-Student (muestras relacionadas en cada grupo) la aparición de letras no coincidentes en cada grupo indica la existencia de diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Grupo calostro: a,b,c,d; Grupo control: A,B,C,D): en grupo calostro descenso estadísticamente significativo entre M1 y M3. Descenso progresivo en grupo control, sólo significativo al mes de vida.

5.8.2 Interleuquina 6

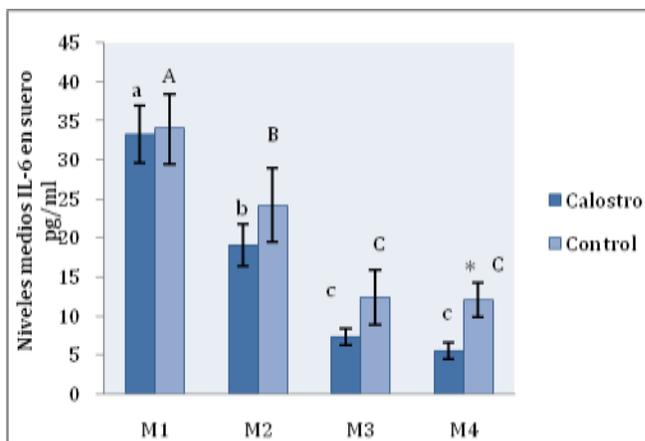
Tabla 7. Valores de IL-6 sérica registrados durante el estudio.

	M1	M2	M3	M4
IL-6 pg/ml				
<i>Calostro</i>	33,3 (\pm 3,7)	19,0 (\pm 2,7)	7,3 (\pm 1,1)	5,5 (\pm 1,0)
<i>Control</i>	34,0 (\pm 4,5)	24,2 (\pm 4,7)	12,4 (\pm 3,5)	12,1 (\pm 2,2)
<i>p</i>	0,97	0,63	0,56	0,01

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.

Valores representados: media (\pm EEM) T-Student: nivel significación $p < 0,05$

Gráfica 7. Evolución de los niveles séricos de IL-6 durante el estudio.



Comparativa entre grupos de los valores medios de nivel de IL-6 en sangre en los diferentes momentos del estudio. Cada barra de error representa el error típico de la media calculado.

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.

T-Student (calostro/control): * Diferencias estadísticamente significativas entre grupo calostro y grupo control.

T-Student (muestras relacionadas en cada grupo) la aparición de letras no coincidentes en cada grupo indica la existencia de diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Grupo calostro: a,b,c,d; Grupo control: A,B,C,D): en ambos grupos se produce un descenso estadísticamente significativo durante los primeros 15 días de vida.

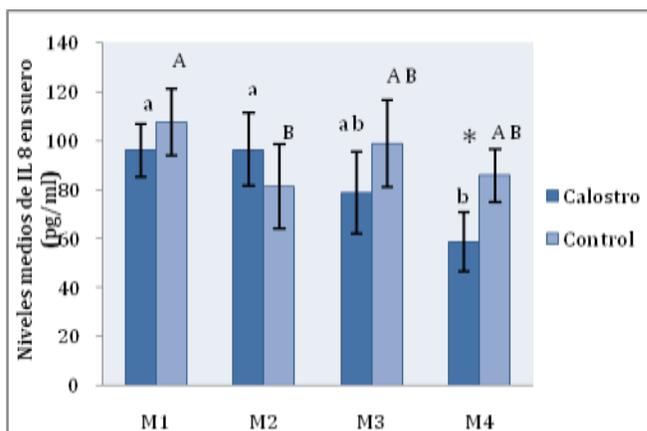
5.8.3 Interleuquina 8

Tabla 8. Valores de IL-8 sérica registrados durante el estudio.

	M1	M2	M3	M4
IL-8 pg/ml				
<i>Calostro</i>	96,1 (±10,8)	96,4 (±15,0)	78,9 (±16,8)	58,7 (±12,2)
<i>Control</i>	107,7 (±13,7)	81,4 (±17,2)	98,9 (±17,6)	85,9 (±10,8)
<i>p</i>	0,33	0,42	0,44	0,02

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.
Valores representados: media (±EEM). T-Student: nivel significación $p < 0,05$

Gráfica 8. Evolución de los niveles séricos de IL-8 durante el estudio.



Comparativa entre grupos de los valores medios de nivel de IL-8 en sangre en los diferentes momentos del estudio. Cada barra de error representa el error típico de la media calculado. M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida. T-Student (calostro/control) *Diferencia estadísticamente significativa $p < 0,05$ entre grupo calostro y grupo control. T-Student (muestras relacionadas en cada grupo) la aparición de letras no coincidentes en cada grupo indica la existencia de diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Grupo calostro: a,b,c,d; Grupo control: A,B,C,D): Descenso estadísticamente significativo de los niveles IL-8 al mes de vida en el grupo calostro, no en el grupo de control.

5.8.4 Interleuquina 10

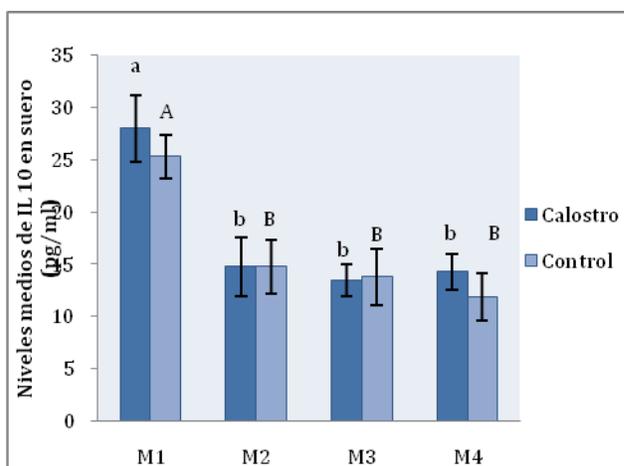
Tabla 9. Valores de IL-10 sérica registrados durante el estudio.

	M1	M2	M3	M4
IL-10 pg/ml				
<i>Calostro</i>	28,0 (±3,2)	14,8 (±2,8)	13,5 (±1,5)	14,3 (±1,7)
<i>Control</i>	25,3 (±2,1)	14,8 (±2,8)	13,8 (±2,7)	11,9 (±2,3)
<i>p</i>	0,63	0,87	0,58	0,21

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.

Valores representados: media (±EEM) T-Student: nivel significación $p < 0,05$

Gráfica 10. Evolución de los niveles séricos de IL-10 durante el estudio.



Comparativa entre grupos de los valores medios de nivel de IL-10 en sangre en los diferentes momentos del estudio. Cada barra de error representa el error típico de la media calculado.

M1: nacimiento; M2: 3º día de vida; M3: 15º día de vida; M4: 30º día de vida.

T-Student (calostro/control): No Diferencias estadísticamente significativas entre grupo calostro y grupo control.

T-Student (muestras relacionadas en cada grupo) la aparición de letras no coincidentes en cada grupo indica la existencia de diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Grupo calostro: a,b,c,d; Grupo control: A,B,C,D): Descenso estadísticamente significativo de los niveles IL-10 tras el nacimiento en ambos grupos. A partir del 3º día de vida la concentración de IL-10 se mantiene tanto en el grupo de intervención como en el control.

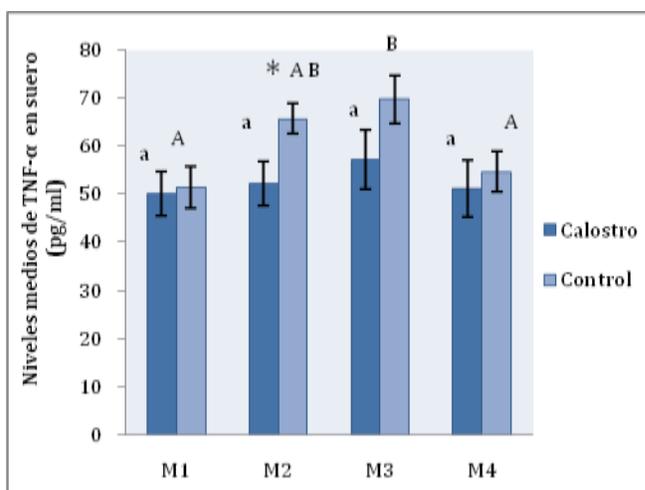
5.9 Determinación de los niveles de Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α)

Tabla 10. Valores de TNF- α sérico registrados durante el estudio.

	M1	M2	M3	M4
TNF-α pg/ml				
<i>Calostro</i>	50,1 (\pm 4,8)	52,2 (\pm 4,5)	57,2 (\pm 6,1)	51,1 (\pm 5,9)
<i>Control</i>	51,4 (\pm 4,3)	65,7 (\pm 3,2)	69,7 (\pm 4,9)	54,6 (\pm 4,2)
<i>p</i>	0,71	0,03	0,18	0,42

M1: nacimiento; M2: 3^o día de vida; M3: 15^o día de vida; M4: 30^o día de vida.
Valores representados: media (\pm EEM) T-Student: nivel significación $p < 0,05$

Gráfica 10. Evolución de los niveles séricos de TNF- α durante el estudio.



Comparativa entre grupos de los valores medios de nivel de TNF- α en sangre en los diferentes momentos del estudio. Cada barra de error representa el error típico de la media calculado.

M1: nacimiento; M2: 3^o día de vida; M3: 15^o día de vida; M4: 30^o día de vida.

T-Student (Calostro/Control): * Diferencias estadísticamente significativas entre grupo calostro y grupo control. Niveles mayores de TNF- α en M2 en el grupo control.

T-Student (muestras relacionadas en cada grupo) la aparición de letras no coincidentes en cada grupo indica la existencia de diferencias estadísticamente significativa ($p < 0,05$) (Grupo calostro: a,b,c,d; Grupo Control : A,B,C,D):

- Calostro: no diferencias estadísticamente significativas durante el periodo de estudio.
- Control: incremento estadísticamente significativo en M3

5.11 Determinación de la concentración de inmunomarcadores en calostro

En la Tabla 11 se muestran los valores medios de los inmunomarcadores analizados

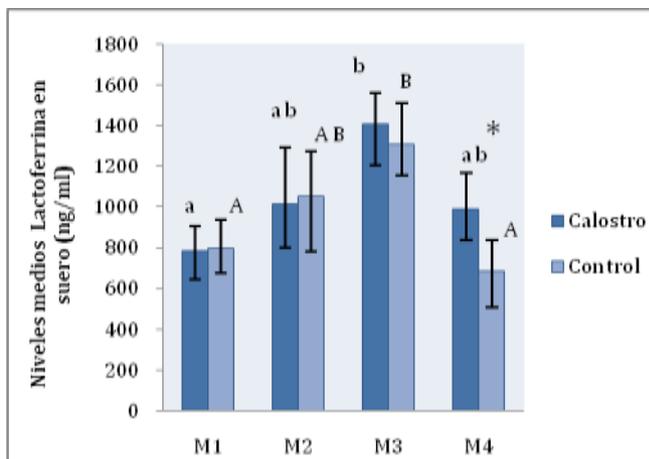
en el calostro de las madres de los niños del grupo calostro, obtenido en las primeras 72 horas postparto.

Tabla 11. Valores de inmunomarcadores en calostro recogido en las primeras 72 horas postparto.

Inmunomarcador	Concentración en suero lácteo
Inmunoglobulina A (g/dl)	7,10 ($\pm 1,28$)
Inmunoglobulina M ($\mu\text{g/ml}$)	625,17 ($\pm 11,16$)
Lactoferrina ($\mu\text{g/ml}$)	7017,70 ($\pm 968,48$)
Resistina (ng/ml)	57,00 ($\pm 9,95$)
IL-1Ra (pg/ml)	232,08 ($\pm 38,59$)
IL-6 (pg/ml)	59,98 ($\pm 8,75$)
IL-8 (pg/ml)	767,24 ($\pm 114,43$)
IL-10 (pg/ml)	7,35 ($\pm 1,60$)
TNF- α (pg/ml)	40,78 ($\pm 4,97$)
INF- γ (pg/ml)	8,96 ($\pm 1,47$)

Valores representados: media (\pm EEM)

5.12 Repercusión clínica de la administración de calostro orofaríngeo.

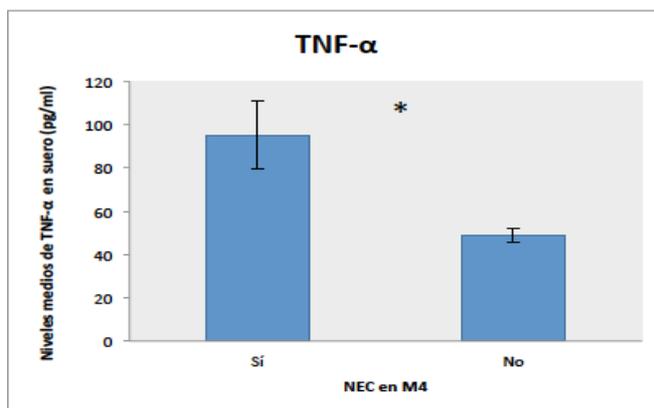


5.12.1 Enterocolitis necrosante

Durante el periodo de estudio, se producen 2 casos de NEC \geq II B, incidencia 6,06%. El primer caso tiene lugar en un sujeto del grupo calostro, NEC grado IV, con perforación intestinal, al 10º día de vida. El segundo caso tuvo lugar, de igual forma, en una recién nacida prematura extrema de 23 semanas de gestación, perteneciente al grupo calostro, en el contexto de cuadro séptico por bacilo gram-negativo. Esta paciente presentó NEC III-b. Debido a la baja incidencia de en

cada fase del estudio, en M3 1/33 (3,03%) y M4 2/33 (6,06%) sólo se ha analizado la relación entre los inmunomarcadores analizados en este estudio y el desarrollo de enterocolitis en M4 (30º día de vida). En el análisis estadístico realizado, a pesar del reducido número de casos de enterocolitis, se ha encontrado que los niveles de TNF- α en el suero de los pacientes con diagnóstico de NEC \geq IIb, son significativamente mayores que en el resto de pacientes estudiados ($p=0,017$).

Gráfica 11. Comparativa de los niveles de TNF- α en relación con diagnóstico de enterocolitis necrosante al mes de vida.



* Mann-Whitney: nivel significación $p < 0,05$

5.12.2 Infección asociada a asistencia sanitaria (IAAS)

Durante el tiempo de estudio se registran 7 episodios de IAAS en nuestra población (incidencia 21,21%).

A los 15 días de vida (M3), se registran 4 casos de IAAS en el grupo calostro y 1 caso en el grupo control. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de IAAS entre ambos grupos. En el grupo calostro, las cuatro IAAS se

comportan como sepsis nosocomial con hemocultivo positivo (75% por Bacilos Gram-negativo, dos *E.coli* y uno *Citrobacter Koseri*; 25% *Sepidermidis*). Dentro del grupo control se registra un episodio de sepsis nosocomial con hemocultivo positivo por *Sepidermidis*.

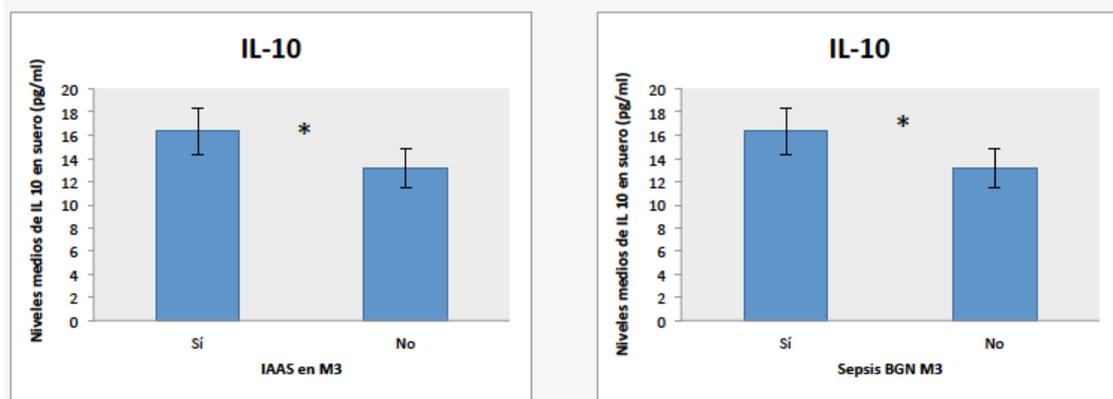
A los 30 días de vida (M4), hay tres pacientes con diagnóstico de IAAS. De ellos, sólo se registra un caso de sepsis con hemocultivo positivo (infección por *S*

epidermidis en paciente portadora de catéter venoso central por precisar nutrición parenteral prolongada). Los casos restantes fueron una infección del tracto urinario (hemocultivo negativo) y una meningitis en evolución, que había debutado a los 15 días de vida (infección por *Citrobacter Koseri*, con hemocultivo negativo en este momento).

En los pacientes que presentan a los 15 días de vida una IAAS, la concentración de resisitina, lactoferrina son superiores a los valores medidos en el resto de pacientes,

aunque no se ha podido demostrar una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,17$; $p=0,13$). A su vez, los valores de IL-10 igualmente son superiores en este grupo de pacientes, con una tendencia a significación a tener en cuenta dado el reducido número de casos ($p=0,08$). En el grupo de pacientes con sepsis nosocomial causada por Bacilos gram-negativos, los niveles de IL-10 sí son significativamente superiores que los obtenidos en el resto de pacientes

Gráfica 12. Comparativa de los niveles séricos de IL-10 en relación con diagnóstico de sepsis nosocomial 15 días de vida.



* Mann-Whitney: nivel significación $p<0,05$

5.13. Valoración de la seguridad de la administración de calostro orofaríngeo.

Durante el procedimiento se registró frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación cutánea de oxígeno y tensión arterial. Los 33 pacientes que completaron el estudio recibieron una media de 84 dosis de calostro orofaríngeo, durante las cuales no presentaron alteraciones constantes

hemodinámicas ni constantes respiratorias. No fue preciso interrumpir el procedimiento en ningún paciente.

6. DISCUSIÓN

Este estudio ha pretendido evaluar los efectos que puede tener la administración de calostro orofaríngeo sobre los inmunomarcadores relacionados con la defensa (lactoferrina, resistina, citoquinas pro y antiinflamatorias e IgA) en RNPMBP. Se ha valorado el uso del calostro como una potencial terapia inmune y no simplemente como un alimento en este grupo de pacientes, de forma que pudiera constituir una alternativa a la dieta enteral absoluta y/o un complemento de la nutrición enteral trófica de los primeros días de la vida de estos niños.

El alto contenido de factores inmunoprotectores presentes en el calostro lo convierte en prioritario durante las primeras semanas de vida, cuando el recién nacido prematuro de muy bajo peso está más inestable y presenta un mayor riesgo de infección. Sin embargo, pueden existir comorbilidades en estos pacientes que contraindiquen la nutrición enteral. En estos casos, sería conveniente identificar un método seguro y eficaz para administrar calostro durante los primeros días de vida. La administración orofaríngea sería una posible alternativa.

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 el efecto inmunológico de la misma a lo

largo del 1º mes de vida. Hasta ahora, en los estudios publicados (32), la intervención se iniciaba 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.

6.1 Efecto de la administración de calostro orofaríngeo sobre los niveles de Inmunoglobulina A.

El recién nacido, más aún el recién nacido prematuro, presenta un déficit transitorio de IgA al nacimiento. La administración de calostro orofaríngeo en el período neonatal inmediato ha demostrado tener un impacto sobre los niveles de IgA.

Rodríguez y cols (26), en el primer estudio prospectivo randomizado y doble ciego del que se dispone, obtuvieron un aumento de los niveles de IgA secretora (IgAs) tras la intervención. En esta misma línea, recientemente Lee y cols (27) han observado que el incremento de la IgAs en el grupo que había recibido el calostro se mantenía a las 2 semanas de vida. En ambos estudios la intervención se iniciaba dentro de las primeras 48 horas (26) o entre las 48 y 96 horas post-parto (27). En cuanto a la cantidad de calostro administrada, coincidieron en utilizar 0,2 ml, con 24 dosis recibidas por cada paciente en total. En nuestro trabajo se optó por iniciar la intervención en las primeras 24 horas de vida, incorporando la administración del calostro orofaríngeo a la práctica habitual del cuidado de los recién nacidos de muy bajo peso en

nuestra UCIN. Por ello, se ajustó la administración de 0,2ml de calostro al protocolo de manipulación mínima de estos pacientes, que se realiza cada 4 horas. Cada sujeto del grupo calostro de nuestro estudio recibió 84 dosis durante el tiempo de intervención.

Los resultados de nuestro trabajo siguen la línea de los estudios publicados, con un aumento progresivo en los niveles de IgA sérica durante el primer mes de vida en ambos grupos, con un mayor contenido de IgA en sangre en el grupo que ha recibido calostro orofaríngeo desde las primeras 24 horas de vida hasta el 15º día. Además, esta diferencia se mantiene, de hecho se acentúa, hasta el final del periodo de seguimiento (1º mes), a pesar del cese de la intervención. Este hecho podría reflejar que la administración del calostro por vía orofaríngea influiría sobre la producción endógena de IgA. Las citoquinas exógenas de la leche materna, como la IL-6, estimularían la activación de linfocitos T y B, favoreciendo la producción de inmunoglobulinas, incluyendo la IgA (24).

Estudios previos en adultos han demostrado que la vía orofaríngea puede ser útil y segura para la administración de INF- α en aquellos pacientes que no toleren la administración parenteral (33,34). La vía orofaríngea se ha utilizado de igual modo para la administración de benzodiazepinas, midazolam, en las crisis convulsivas.

El aumento en la IgA sérica durante los primeros 30 días de vida, evidenciado en

nuestra muestra, está en consonancia con los datos publicados en el trabajo de Maldonado y cols (35). En este estudio, realizado en una población de recién nacido 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 sangre en la primera semana de vida, hasta alcanzar niveles detectables en el 50%-60% de los recién nacidos estudiados al mes.

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, pudiendo 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 nuestro ha sido similar al de Lee y cols(27):13,16% vs 12,5%.

Hay que destacar, por otro lado, que nuestro estudio es el primero en el que las determinaciones de IgA se han realizado en sangre, no en secreciones (saliva, aspirado traqueal u orina), de forma que no ha sido posible realizar una comparación en términos absolutos con otros estudios. La determinación de IgAs en saliva durante la intervención puede verse influenciada por la presencia de IgAs en el calostro que se esté administrando y no ser un reflejo del aumento de producción de IgAs por parte del recién nacido.

6.2. Efectos de la administración de calostro orofaríngeo sobre los niveles de lactoferrina.

La lactoferrina es la principal proteína del suero en el calostro, lágrima y saliva (36,37). La isoforma bovina es casi homóloga a la humana. En una reciente revisión realizada por Pammi y cols (38) se concluye que la profilaxis con lactoferrina oral, con o sin probióticos, reduce la sepsis tardía y la NEC grado II o mayor en prematuros sin presentar efectos adversos.

Los estudios que valoran la administración de calostro orofaríngeo reflejan un aumento de la concentración de lactoferrina en orina al finalizar la administración del calostro en el grupo de intervención con respecto al grupo control. En nuestro estudio, siguiendo la línea de Lee y cols (27), se observa un aumento de los niveles séricos de lactoferrina en los dos grupos durante los primeros quince días de vida, siendo el aumento estadísticamente significativo en ambos grupos con respecto al nacimiento. Sin embargo, al igual que Rodríguez y cols (26), no hemos podido demostrar que la administración de calostro orofaríngeo se refleje en un mayor incremento de los niveles de lactoferrina.

La concentración de lactoferrina en la leche materna desciende progresivamente durante el primer mes de vida del recién nacido, traduciéndose ese cambio en una disminución de los niveles de lactoferrina en sangre al mes de vida en los recién nacidos prematuros de nuestro estudio. Es llamativo

que el descenso producido en el grupo control es más acusado que el grupo calostro, obteniéndose niveles séricos de lactoferrina significativamente mayores en aquellos pacientes que recibieron calostro durante los primeros quince días de vida. Este dato apunta a que la absorción del calostro a nivel orofaríngeo, no sólo intestinal, modularía la función del sistema inmune a través de la interacción a nivel local con el tejido linfóide asociado a mucosas.

6.3 Efectos de la administración de calostro sobre los niveles de resistina y citoquinas pro y anti-inflamatorias.

La producción de citoquinas está reducida en el recién nacido, a excepción de la producción de IL-1, que está aumentada con respecto al resto de citoquinas, relacionándose con una respuesta inflamatoria excesiva a nivel sistémico e intestinal (39).

En nuestros pacientes, dentro de la familia de la IL-1, se ha estudiado la IL-1Ra (anti-inflamatoria). Los niveles de IL-1Ra obtenidos en las primeras 24 horas de vida son superiores al del resto de interleucinas y citoquinas analizadas y esta superioridad se mantiene durante el primer mes de vida en ambos grupos. Al tercer día de vida la concentración de IL-1Ra obtenida en los neonatos que reciben el calostro orofaríngeo es superior a la del grupo control. Si tenemos

en cuenta que la IL-1Ra es el antagonista natural del receptor de la citoquina pro-inflamatoria IL-1 β , esta diferencia podría suponer una mejora en la respuesta anti-inflamatorio de estos pacientes.

El balance entre IL-1 e IL-1Ra ha sido estudiado en gran variedad de modelos experimentales de enfermedades como artritis, enfermedad inflamatoria intestinal o desarrollo de displasia broncopulmonar. En estos modelos se ha visto que el aumento en la producción de IL-1 y/o el descenso en la producción de IL-1Ra predispone al desarrollo de la enfermedad y que la administración terapéutica de IL-1Ra es eficaz para la prevención del daño tisular (40). La alteración en el balance IL-1 antagonistas/agonistas favorecía el efecto pro-inflamatorio en el grupo de pacientes con displasia broncopulmonar. A su vez, polimorfismos en el gen de IL-1Ra se han relacionado estrechamente en los recién nacidos prematuros con una mayor riesgo de sepsis neonatal y displasia broncopulmonar (41).

En nuestro estudio, tal y como aparece reflejado en la literatura, se produce un descenso progresivo en los niveles de IL-1Ra durante el tiempo de seguimiento en el que no se administra el calostro por vía orofaríngea. Lee y cols (27) determinaron IL-1 β en saliva y en orina, encontrando que la concentración de IL-1 β en orina 7 días después de finalizar la intervención era

significativamente menor en el grupo que había recibido el calostro. Este resultado podría ser comparable con el mayor contenido de IL-1Ra en sangre que se ha objetivado en nuestros pacientes del grupo calostro. Ambas situaciones reflejarían una modificación del patrón inflamatorio, bien sea por la disminución de la citoquina pro-inflamatoria, o bien por el aumento de su antagonista natural.

La IL-6 es uno de los principales mediadores inflamatorios. La concentración sérica de IL-6 es superior durante los tres primeros días de vida que en otros momentos del estudio. Este dato coincide con lo publicado acerca del mayor contenido de IL-6 en el calostro de las madres de los recién nacidos prematuros frente a la leche madura (21), con un papel importante en la estimulación de las células del sistema inmune, que se traduciría en un aumento de la liberación de IgAs (24).

Nuestros resultados reflejan una modificación en el comportamiento de esta citoquina pro-inflamatoria: niveles de IL-6 al mes de vida significativamente inferiores en los prematuros que recibieron el calostro orofaríngeo. El descenso de los niveles séricos de IL-6 durante las primeras semanas de vida, asociado a un reducido estado inflamatorio, se ha mostrado beneficioso en el desarrollo óseo del recién nacido prematuro (42). Los efectos de la modificación del estado inflamatorio en el periodo perinatal podrían tener también

efectos a largo plazo, con un mayor riesgo de déficit cognitivo y alteraciones en el comportamiento (43).

La IL-8 pertenece al grupo de citoquinas pro-inflamatorias y es un potente agente quimiotáctico para los neutrófilos. Se dispone de estudios que han relacionado los niveles elevados de IL-6 e IL-8 en cordón umbilical con diferentes patologías propias del prematuro como la displasia broncopulmonar (44) o el riesgo de sepsis durante la primera semana de vida (45).

Lee y cols (27) obtuvieron cifras inferiores menores de IL-8 en la orina de los niños que habían recibido calostro por vía orofaríngea. Los resultados de nuestro estudio concuerdan con estos hallazgos, con una concentración de IL-8 al mes de vida significativamente menor en los pacientes que recibieron el calostro orofaríngeo. La mayor concentración de IL-1 α detectada durante los primeros días en este grupo de pacientes podría estar relacionada con el descenso en los niveles de IL-8, ya que actuaría como antagonista de la IL-1 β a nivel celular, disminuyendo su expresión.

El descenso de las concentraciones de IL-6 e IL-8, observado al mes de vida en los pacientes que recibieron calostro orofaríngeo, podría estar relacionado también con la acción inmunomoduladora de la lactoferrina. Legrand y cols (46) sugirieron que la

lactoferrina modularía la expresión de genes involucrados en diferentes funciones como la activación celular y la producción de citoquinas.

Lee y cols (27) no describieron variaciones en la excreción urinaria de IL-10 ni en los niveles en saliva durante el periodo de estudio de su grupo de pacientes. Los niveles séricos medios de los pacientes de nuestro estudio al nacimiento se sitúan dentro de ese rango y se asemejan a los valores obtenidos en la saliva de los sujetos al inicio del trabajo de estos autores.

El TNF- α amplifica la señal inflamatoria, activando la producción de otras citoquinas pro-inflamatorias como la IL-6 y la IL-8, además de estimular la producción de radicales libres. Durante el tiempo de administración del calostro por vía orofaríngea a nuestros pacientes, los niveles de TNF- α son inferiores en el grupo calostro frente al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas el tercer día de vida. El aumento de la concentración sérica de TNF- α los 15 días de vida en el grupo control podría ser otra de las causas de la presencia de niveles superiores de interleuquinas pro-inflamatorias (IL-6 e IL-8) detectada al mes de vida en este grupo.

Hasta ahora, los trabajos que han valorado las consecuencias inmunológicas de la administración de calostro orofaríngeo en los recién nacidos prematuros no han determinado los niveles de resistina en suero.

La IL-1Ra, como reactante de fase aguda, se ha relacionado con los niveles de resistina sérica. Los niveles superiores de IL-1Ra registrados durante los primeros días de vida en encontrado en los pacientes que reciben calostro orofaríngeo podría estar relacionado con el mantenimiento de las cifras de resistina en el suero de estos pacientes a los 15 días de vida, suponiendo una ventaja en la homeostasis de la glucosa (aumento de la expresión de las enzimas de la ruta de la neoglucogénesis hepática) (47,48).

6.5 Repercusión clínica de la administración de calostro orofaríngeo

6.5.1 Patología gastrointestinal. Enterocolitis necrosante.

Los estudios publicados en los últimos seis años que han valorado las posibles repercusiones clínicas de la administración de calostro orofaríngeo han mostrado resultados diversos en los beneficios a nivel digestivo. Sin embargo, hasta ahora, ninguno ha podido demostrar una disminución en la incidencia de NEC. En nuestro trabajo, de igual forma, no se ha obtenido una reducción en el tiempo hasta alcanzar nutrición enteral completa ni de la incidencia de enterocolitis tras la administración de calostro orofaríngeo.

La baja incidencia de esta patología, junto con el reducido tamaño de nuestra muestra, dificulta la posibilidad de obtener una relación estadísticamente significativa. La incidencia de enterocolitis durante el tiempo del estudio (6%) es comparable con los datos

de incidencia de NEC de la red SEN 1500 durante los años 2009-2013 (7,14%).

Los estudios realizados en modelos animales, humanos y *in vitro* han relacionado la producción de citoquinas pro y anti-inflamatorias con el desarrollo de NEC, como por ejemplo la IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α o la mayor producción óxido nítrico y radicales libres (49). McElroy y cols (50) valoraron el efecto de TNF- α sobre el intestino inmaduro, de forma que el TNF- α induciría una alteración en la producción de mucina de las células caliciformes del intestino inmaduro de los recién nacidos prematuros, facilitando el desarrollo de NEC. Siguiendo esta línea, en nuestro trabajo, a pesar del reducido número de casos de NEC al mes de vida (2 casos), también se ha demostrado una relación estadísticamente significativa con los niveles de TNF- α : concentración media de TNF- α superior al resto de pacientes del estudio ($p=0,017$).

Por todo ello, el calostro administrado por vía orofaríngea podría tener un efecto protector frente al riesgo desarrollo de NEC, ya que, según nuestros resultados, produce una reducción de los niveles de TNF- α durante los primeros días de vida, además de otras citoquinas pro-inflamatorias (IL-8 e IL-6).

6.5.2 Infección asociada a la asistencia sanitaria

La repercusión de la administración de calostro orofaríngeo a nivel de una posible reducción en la tasa de IAAS ha sido valorada

por otros trabajos previamente. Rodríguez y cols (26) observaron una mayor incidencia de bacteriemia y neumonía en los pacientes del grupo calostro frente al grupo control, aunque no constataron que esta diferencia fuera estadísticamente significativa. Lee y cols (27) comprobaron en su trabajo una reducción en la incidencia de sepsis clínica en el grupo calostro, pero no en la sepsis confirmada.

Los episodios de IAAS son habitualmente episodios únicos que suelen ocurrir en la 2ª o 3ª semana de vida. Según los registros del Grupo de Hospitales Castrillo, ésta es superior al 20% en <1500g. Nuestros resultados se enmarcan dentro de estos valores, con una tasa del 21,21%. La administración de calostro orofaríngeo no ha podido demostrar un efecto en la reducción de IAAS.

A pesar de no poder demostrar esta repercusión clínica, son muchos los estudios publicados que relacionan los factores inmunomoduladores del calostro con la capacidad de disminuir la infección causada por bacterias, virus y hongos (51-53). Durante la fase inicial de la infección se produce una hiper-respuesta inflamatoria, donde el sistema inmune innato eleva la producción de citoquinas pro-inflamatorias, mientras que los componentes del sistema inmune adaptativos se movilizan. Esta respuesta inicial es seguida de una respuesta anti-inflamatoria (IL-10) compensadora hasta alcanzar la homeostasis del estado inflamatorio (54). Este mecanismo

compensador es más lento y se prolonga más en el tiempo.

En nuestro trabajo hemos analizado la relación de la concentración sérica de diversas citoquinas con el diagnóstico de IAAS y dentro de éstas, las infecciones causadas por Bacilos gram-negativos (asociadas a mayor mortalidad). A los 15 días de vida, los cinco pacientes que presentaban una IAAS, tenían una concentración de IL-10 significativamente superior al resto de pacientes en ese momento del estudio. Esta diferencia se observaba también dentro del grupo de tres pacientes con sepsis por Bacilos gram-negativo. No obstante, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en los niveles de IL-6 e IL-8. Posiblemente este hecho se deba a la vida media muy corta de estas citoquinas, con rápido descenso a las 24-48 h del inicio de la infección.

El limitado tamaño de muestra, así como la etiología multifactorial de las patologías analizadas, pueden ser la principal explicación de estos resultados. Por tanto, sería necesario realizar nuevos estudios en los que el número de participantes fuera mayor y en los que hubiera una uniformidad en la descripción de las variables clínicas (definición de sepsis nosocomial y enterocolitis necrosante), así como en el diseño de la intervención (tiempo de inicio, periodicidad y días de duración).

7 CONCLUSIONES

1. La administración de calostro orofaríngeo a los recién nacidos prematuros de muy bajo peso durante los primeros quince días de vida puede influir sobre el desarrollo del sistema inmunitario del recién nacido: un aumento de la producción de inmunoglobulina A, lactoferrina, resistina; cambio del perfil inflamatorio con disminución de citoquinas pro-inflamatorias (IL-6, IL-8 y TNF- α); aumento de la citoquina anti-inflamatoria (IL-1 Ra) durante el primer mes de vida.

2. La administración de calostro orofaríngeo durante los primeros quince días de vida no ha demostrado tener una repercusión en la reducción de enterocolitis necrosante, ni infección nosocomial, a lo largo del primer mes de vida.

3. La presentación de una infección nosocomial o enterocolitis necrosante supone una alteración en los niveles de los inmunomarcadores analizados: concentraciones séricas mayores de TNF α en pacientes diagnosticados de NEC grado \geq IIb; niveles séricos de IL-10 superiores en los recién nacidos prematuros con un episodio de infección nosocomial.

4. La administración de calostro por vía orofaríngea se ha demostrado un procedimiento seguro durante su realización. Ha permitido instaurar el protocolo de extracción de calostro en las primeras post-parto dentro de la práctica asistencial de la Unidad de Neonatología, convirtiéndose así en

un elemento de promoción de la lactancia materna.

Conclusión final:

La administración de calostro orofaríngeo durante los primeros 15 días de vida se ha traducido en un aumento de inmunoglobulinas y una modulación de la señalización inflamatoria favoreciendo la vía anti-inflamatoria, lo que indicaría una mayor capacidad defensiva. Por tanto, esta práctica podría estimular y favorecer el desarrollo del sistema inmunológico de estos pacientes altamente susceptibles y aunque se precisan de futuros estudios con un número superior de participantes, nuestros resultados muestran una vía de gran interés para recién nacidos prematuros y también neonatos a término, enfermos, en los que la nutrición enteral completa esté contraindicada y que podrían beneficiarse de esta intervención.

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).

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros. Nota descriptiva nº 363. Noviembre de 2013.
2. www.ine.es
3. Mandy GT. Short-term complications of the premature infant. www.uptodate.com ©2015 UpToDate®
4. Vohr BR, Wright LL, Poole WK, McDonald SA. Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. *Pediatrics*. 2005;116:635.
5. Gregory KE, Walker WA. Immunologic Factors in Human Milk and Disease Prevention in the Preterm Infant. *Curr Pediatr Rep*. 2013;1:1-11
doi:10.1007/s40124-013-0028-2.
6. Nussbaum C, Sperandio M. Innate immune cell recruitment in the fetus and neonate. *J Reprod Immunol*. 2011;90:74–81.
7. Schelonka RL, Infante AJ. Neonatal Immunology. *Semin Perinatol*. 1998;22:2-14
8. Torres LS, Gamboa DA. Inmunología perinatal. *FEMINA* 2014;42:185-92.
9. Dalal I, Roifman CM. Immunity of the newborn. www.uptodate.com ©2015 UpToDate®
10. Garofolo RP, Goldman AS. Cytokines, chemokines and colony-stimulating factors in human milk: The 1997 update. *Biol Neonate* 1998;74:134–42.
11. Blackburn S. Cytokines in the Perinatal and Neonatal Periods. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2008;22:187-190
12. Rellán Rodríguez S, García de Ribera C, Aragón García MP. El recién nacido prematuro. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología*. 2008;8:68-77 Disponible en: www.aeped.es/protocolos/
13. Jiménez R, Figueras-Aloy J. Prematuridad. En *Tratado de Pediatría*. M.Cruz.. Editorial Ergon Madrid. 9ª Ed 2006;1:69-77.
14. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am*. 1986;33:179-201.
15. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc)*. 2006;65:525-8
16. Frost BL, Jilling T, Caplan MS. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal NEC. *Semin Perinatol*. 2008;32:100-6
17. WHO/UNICEF. Declaración de Innocenti. Florencia, Italia, 1990 (resolución WHA 45.34). Informe 55ª Asamblea WHO. Global strategy for infant and young child feeding. Ginebra, 2002 (WHA A55/15).
18. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am* 2001;48:13-34.
19. Savino F, Liguori SA, Lupica MA. Adipokines in breast milk and preterm infants. *Early Hum Dev*. 2010;86:77–80.
20. Field CJ. The immunological components of human milk and their effect on immune development in infants. *J Nutr*. 2005;135:1–4.

21. 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;141:1181-7. doi: 10.3945/jn.110.133652. Epub 2011 Apr 20.
22. 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;9:357-362.
23. 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.
24. Rodríguez, NA; PP Meier, PP. Oropharyngeal Administration of Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants: theoretical perspectives. *J Perinatol.* 2009;29:1-7.
25. 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.
26. 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;24:31-35.
27. Lee J, Kim HS, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim EK, Choi JH. Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT. *Pediatrics.* 2015;135:357-366
28. Volpe JJ. Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In: *Neurology of the Newborn*, 5th ed, Saunders, Philadelphia 2008.
29. De Vries LS, Eken P, Groenendaal F, van Jaaster IC, Meiners LC: Correlation between the degree of periventricular leukomalacia diagnosed using cranial ultrasound and MRI later in infancy in children with cerebral palsy. *Neuropediatrics* 1993;24:263-8.
30. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing enterocolitis: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179-201.
31. López Sastre JB, Pérez Solís D. Definiciones de sepsis neonatal un largo camino por recorrer. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:525-8
32. Gephart SM, Weller M. Colostrum as oral Immune Therapy to Promote Neonatal Health. *Adv Neonatal Care.* 2014;14:44-51.
33. Koech DK, Obel AO, Minowada J, Hutchinson VA, Cummins JM. Low dose oral alpha interferon therapy for patients seropositive for human immunodeficiency virus type-1 (HIV-1). *Mol Biother* 1990;2:91-5.
34. Caban J, Mossor-Ostrowska J, Zyrkowska-Bieda T, Zejc M, Janas-Skulina U, Ciesla A et al. Treatment of chronic viral hepatitis B with oral mucosal administration of natural human interferon alpha lozenges. *Arch Immunol Ther Exp* 1993;41:229-35.
35. 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 Hum Dev.* 2001;65:S69-S74

36. Weisman LE, Pammi M. Treatment and prevention of bacterial sepsis in the preterm infant. *www.uptodate.com* ©2015 UpToDate®
37. Manzoni P, Rinaldi M, Catani S, et al. Bovine lactoferrin supplementation for prevention of late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a randomized trial. *JAMA* 2009;302:1421-8.
38. Pammi M, Abrams SA. Oral lactoferrin for the prevention of sepsis and necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD007137.
39. Nanthakumar N, Meng D, Goldstein AM, Zhu W, Lu L, Uauy R, et al. The mechanism of excessive intestinal inflammation in necrotizing enterocolitis: an immature innate immune response. *PLoS ONE*. 2011;6:e17776.
40. Arend WP. The balance between IL-1 and IL-1Ra in disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2002;13:323-40.
41. Cakmak BC, Calkavur S, Ozkinay F, Koroglu OA, Onay H, Itirli G et al. Association between bronchopulmonary dysplasia and MBL2 and IL1-RN polymorphisms. *Pediatr Int*. 2012;54:863-8
42. Eliakim A, Nemet D, Ahmad I, Zaldivar F, Koppel R, Grochow D, Waffarn F, Cooper DM. Growth factors, inflammatory cytokines and postnatal bone strength in preterm infants. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2009;22:733-40
43. O'Shea TM, Joseph RM, Kuban KC, Allred EN, Ware J, Coster T et al. Elevated blood levels of inflammation-related proteins are associated with an attention problem at age 24 months in extremely preterm infants *Pediatr Res*. 2014;75:781-7. doi:10.1038/pr.2014.41.
44. Rocha G, Proenc E, Guedes A, Carvalho C, Areias A, Ramos JP, Rodrigues T, Guimaraes H. Cord blood levels of IL-6, IL-8 and IL-10 may be early predictors of bronchopulmonary dysplasia in preterm newborns small for gestational age. *Disease Markers* 2012;32:51-60.
45. M Azizia, J Lloyd, M Allen, N Klein, D Peebles, Immune Status in Very Preterm Neonates. *Pediatrics*. 2012;129:967-74.
46. Legrand D, Ellass E, Carpentier M, Mazurier J. Interactions of lactoferrin with cells involved in immune function. *Biochem Cell Biol*. 2006;84:282-90.
47. Ng PC, Lam CW, Lee CH, Wong GW, Fok TF, Chan IH, et al. Leptin and metabolic hormones in preterm newborns. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2000;83:198-202.
48. Ng PC, Lee CH, Lam CWK, Chan HIS, Wong E, Fok TF. Ghrelin in preterm and term newborns: relation to anthropometry, leptin and insulin. *Clin Endocrinol* 2005;63:217-22.
49. Frost BL, Jilling T, Caplan MS. The importance of pro-inflammatory signaling in neonatal NEC. *Semin Perinatol*. 2008;32:100-6
50. McElroy SJ, Prince LS, Weitkamp JH, Reese J, Slaughter JC, Polk DB. Tumor necrosis factor receptor 1- dependent depletion of mucus in immature small intestine: a potential role in neonatal necrotizing enterocolitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011;301:656-66.
51. 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.

52. Hylander MA, Strobino DM, Dhanireddy R. Human milk feedings and infection among very low birth weight infants. *Pediatrics*. 1998;102:E38.

53. Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. *J Pediatr*.

2010;156:S3–S7

54. Ward NS, Casserly B, Ayala A. The compensatory anti-inflammatory response syndrome (CARS) in critically ill patients. *Clin Chest Med*. 2008;29:617–25.

ANEXO 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del proyecto:

“ADMINISTRACIÓN DE CALOSTRO OROFARÍNGEO A RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO”.

Yo,.....
.....

(Nombre y apellidos del padre/madre/tutor del niño en estudio)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio, siendo la participación en este estudio **voluntaria** así como la posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación participante/investigador, ni su atención médica en caso de necesitarla.

Los datos serán tratados según establece la **Ley Orgánica 15/1999**, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Los investigadores de este estudio garantizan la **confidencialidad** de los datos. He hablado con los responsables sobre el estudio. Comprendo que la participación de mi hijo es voluntaria.

Comprendo que lo puedo retirar del estudio:

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firmado: (Padre/madre/tutor):

Firma Investigador principal:

DNI:

CNP:

Fecha:

Fecha:

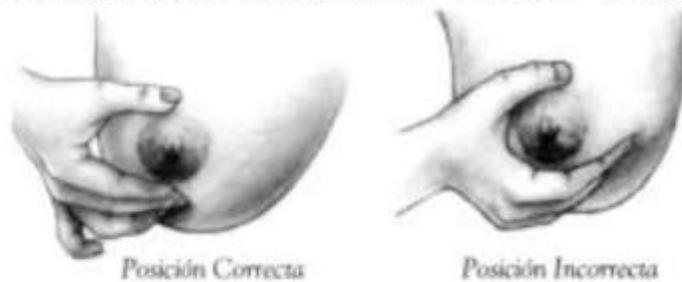
ANEXO 2

Anexo 1: El masaje del pecho mejora la salida de la leche.

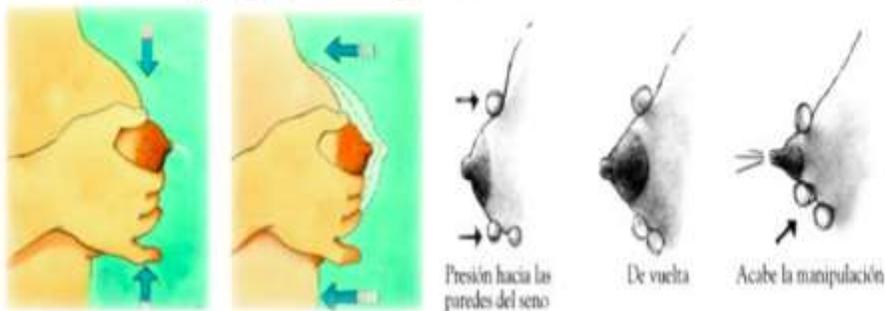
	Usando 2 o 3 dedos, de masajes circulares a su pecho, del exterior hacia el pezón.
	Con toda la palma de la mano, frote suavemente al pecho desde la base hacia la punta del pezón.
	Coloque los dedos pulgar e índice al borde de la areola y extraiga suavemente la leche.
	Cambia la posición de los dedos pulgar e índice alrededor de la areola de modo que el pecho se vacíe completamente.

Anexo 2: Método de extracción manual de leche.

1. Dedo pulgar, índice y medio en forma de "C", unos 3 - 4 cm por detrás del pezón.



2. Empujar los dedos hacia atrás (hacia las costillas), sin separarlos.
3. Rodar los dedos y el pulgar hacia el pezón, sin deslizar.



4. Ir rodando la posición de los dedos para vaciar otras partes del pecho. Utilizar ambas manos en cada pecho.

Mano Derecha

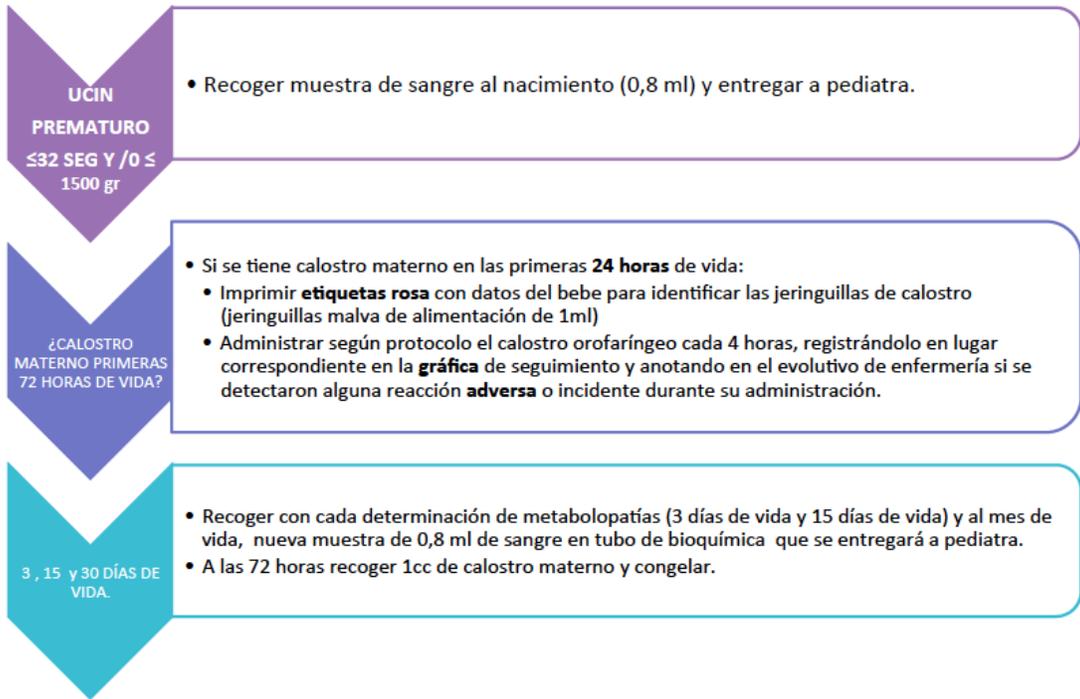
Mano Izquierda



Todo el proceso debería de llevar aproximadamente 20-30 minutos cuando la extracción manual reemplaza una toma.

ANEXO 3

PROTOCOLO DE ADMINISTRACIÓN DE CALOSTRO OROARÍNGEO EN PREMATUROS ≤ 32 SG Y/O ≤ 1500 G



MÉTODO DE ADMINISTRACION DE CALOSTRO POR VIA OROFARINGEA

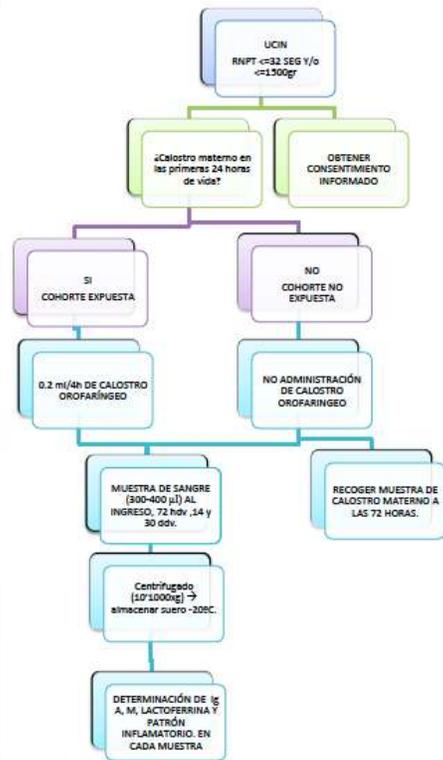
Una vez que las primeras jeringas están preparadas, la enfermera/TCAE del bebé comprobará el nombre del bebé en la etiqueta de la jeringa precargada, antes de su administración. La jeringa se coloca fuera del refrigerador durante cinco minutos para que el calostro esté a temperatura ambiente.

Para la administración, se coloca al bebé decúbito lateral, en caso de supino lateralizar la cabeza ligeramente, colocar la punta de la jeringa en la boca del bebé, en la mejilla derecha dirigida hacia la orofaringe. Se administrará **0,1 ml** del calostro durante un período de al menos **un minuto**. A continuación se redirige la jeringa hacia la mejilla izquierda, se administra lentamente **0,1 ml** de calostro durante un período de al menos **un minuto**.

Se administrará, un total de 0,2 ml por sesión de tratamiento. Este procedimiento se llevará a cabo cada 4 horas hasta alcanzar la nutrición enteral exclusiva y un mínimo de 2 semanas (es decir, por ejemplo si el RN alcanza la enteral a los 10 días de vida continuaremos 4 días más).

Durante el procedimiento se vigilará la frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno, y la presión arterial en caso de estar monitorizada.

Se detendrá el procedimiento si el niño muestra señales de agitación, disminución significativa de la saturación de oxígeno mantenida inferior al 88%, o un cambio desfavorable en los signos vitales.



ANEXO 4

	SEXO	EG	PESO	Talla	PC	P/C	APGAR	CRIB	CTC PRENATALES			ATB INTRAP		DIA				
									NO	COMPL	PARCIAL	SI	NO	NO	SGB	FIP	CORIA	RPM
NH	-																	

	AU/VU/PV	H/D DE VIDA	PESO	ALIMENTACION					CATETER CENTRAL S/N	ADMON CALOSTRO S/N	ATB S/N	IAAS S/N	SEPSIS /BN/ITU	NEC		ABANDONO CAUSA
				NE	LMF	LD	LD	NPT						NO	GRADO BELL	
				cc/kg/día	(%)	(S/N)	(%)	cc/kg/d								
M 1																
M 2 (3)																
M 3 (15)																
M 4 (30)																

Horas/ días de inicio de calostro: Último día de vida que recibe calostro: Días hasta alcanzar nutrición enteral completa:

Asistencia respiratoria durante 1º mes de vida:	VMC:	VNI:
Evaluación ecografía cerebral 1º mes de vida:	Lesión en sustancia blanca:	HIV, grado:
Evaluación oftalmológica 1º mes de vida:	Desarrollo de ROP:	

Premio Antonio Martínez Valverde SPAO 2017

Arginina plasmática e hipertensión arterial en pacientes pediátricos con sobrepeso.

Javier Blasco Alonso (1) Rafael López García (2) Raquel Gil Gómez(3) Carlos Sierra Salinas (1)

(3) Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil.

Hospital Regional Universitario de Málaga

(4) Distrito sanitario Málaga-Guadalhorce

(5) Unidad de Cuidados Críticos y Urgencias Pediátricos

Hospital Regional Universitario de Málaga

INTRODUCCIÓN:

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI¹. Se asocia con una mayor probabilidad de aparición en la edad adulta de obesidad, muerte prematura y discapacidad. Además de estos mayores riesgos futuros, en la etapa infantil los niños obesos pueden sufrir mayor riesgo de dificultad respiratoria, de fracturas e hipertensión, y presentan marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, datos de resistencia a la insulina y diversos efectos psicológicos².

El criterio más ampliamente definido para el diagnóstico de la obesidad es la determinación del porcentaje de grasa que contiene el organismo y la cuantificación del exceso en relación a un valor esperado.

Existen diversas técnicas de medición para estimar el contenido de grasa del organismo. Las que utilizan métodos de medición directa (isotópicos, químicos y físicos) tienen la ventaja de que son más precisas y se pueden utilizar como patrones de referencia para la validación de las medidas antropométricas del contenido de grasa, pero son poco accesibles en la práctica clínica habitual³. Los métodos indirectos corresponden a medidas antropométricas como el índice de masa corporal (IMC), pliegues cutáneos, perímetros de cintura y cadera, que son de fácil realización y de bajo costo. Los índices que derivan a partir de estas medidas antropométricas son preferibles en la práctica clínica y permiten la comparación de datos entre diferentes investigadores, aunque su precisión debe ser validada con el método que se use como patrón de referencia⁴.

El índice de masa corporal (IMC) es un parámetro que relaciona el peso con la altura, está definido por la fórmula: $\text{Peso (kg)}/\text{talla}^2 \text{ (m)}$. Originalmente fue descrito por Adolphe Quetelet en el siglo XIX y fue redescubierto en los años 50 del siglo XX por A. Key quien lo denominó “Índice de masa corporal” y en el año 1979, T. Cole fue el primero que propuso usar el IMC en la población infantil⁵. El índice masa corporal es el método indirecto más aceptado de forma universal para la estimación de la obesidad tanto en la práctica clínica como en los estudios epidemiológicos en la población de 2 a 18 años. Tiene una sensibilidad 95-100% (baja tasa de falsos positivos) para identificar a los niños con obesidad, aunque su especificidad es menor 36-66% (moderada tasa de falso negativo)⁶. El índice de masa corporal presenta buena correlación con el porcentaje de la masa grasa corporal medido por DEXA (*dual-energy X ray absorptiometry*) en niños y adolescentes. Así Freedman y col.⁷ encontraron una correlación entre 0,85-0,90 en una población de niños y adolescentes entre 5-18 años de edad, de manera similar Pietrobelli y col.⁸ en una población de niños y adolescentes italianos de 5 a 19 años de edad encontraron una correlación de (r 0,85) en los niños y de (r 0,89) en las niñas.

El valor del IMC durante la infancia y adolescencia no es constante y cambia con la

edad, por lo que debe ser referido en Z-score o en percentiles para compararlos con tablas específicas para edad y sexo. Dichas tablas deben ser preferentemente de origen local para minimizar así las posibles diferencias de la composición corporal entre razas y etnias^{4,6}. Considerando que el índice de masa corporal refleja cambios globales en la composición corporal puede tener limitaciones en la evaluación de la masa grasa en niños y adolescentes con talla muy alta o muy baja o que presenten una distribución atípica del tejido adiposo o un desarrollo muscular aumentado⁹.

La hipertensión arterial (HTA) en la edad pediátrica es una entidad frecuentemente inadvertida, con características propias en cuanto a diagnóstico, etiología y manejo que la diferencian de la del adulto. Su prevalencia en nuestro medio está creciendo en los últimos años influida por factores ambientales como el sobrepeso, la ingesta de sal y alcohol o el sedentarismo. Cada vez hay más estudios que relacionan la presión arterial (PA) en la infancia con la de la edad adulta, en el sentido de que un niño con cifras elevadas de PA tiene más riesgo de convertirse en un adulto hipertenso. Además, sabemos que alteraciones incluso leves de la PA a edades tempranas de la vida se traducen en HTA con lesión orgánica

asociada en edades adultas. Todo esto pone de manifiesto la importancia de un correcto manejo tanto diagnóstico como terapéutico de la HTA en la infancia, en lo cual desempeña un papel decisivo la figura del pediatra de Atención Primaria.

El diagnóstico de HTA debe basarse en varias mediciones de la PA realizadas en la consulta en diferentes ocasiones, separadas por más de 5 minutos y durante varios días. Desgraciadamente, por la sobrecarga asistencial y las dificultades en la gestión de la agenda, las tomas se suelen llevar a cabo en dos ocasiones pero separadas entre sí por menos de 5 minutos y no en días diferentes.

La arginina es un aminoácido semi-esencial sustrato para la producción de óxido nítrico (NO) por el endotelio vascular y las células inmunes, lo cual es esencial para la regulación tanto de la presión sanguínea como de la respuesta inmune. Sin embargo, hay mucha discrepancia en la literatura cuando se trata de estudios controlados aleatorios. Según numerosos estudios, la administración oral y parenteral de L-arginina restaura la producción endotelial de NO en enfermedades tales como aterosclerosis, hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, borrando las enfermedades de las arterias de las extremidades inferiores. El efecto NO-mediado por arginina se manifiesta en el aumento de la capacidad de

los vasos para la dilatación, la disminución de la agregación de plaquetas de la sangre y la inhibición de la proliferación de las células musculares lisas de los vasos. Algunos trabajos plantean que la administración prolongada de arginina ralentiza la progresión de la aterosclerosis.

La dimetilarginina simétrica (DMAS) es una pequeña molécula formada por la metilación de la arginina, y que se libera en la sangre durante la degradación de las proteínas. Una dieta alta en grasa y carbohidratos aumenta los niveles séricos de DMAS, un inhibidor endógeno de la síntesis de NO. Los niveles de ADMA se encuentran elevados en los pacientes con hipertensión, con mal control de la hiperglucemia, microangiopatía diabética y macroangiopatía y dislipidemia¹⁰.

HIPÓTESIS

Nos planteamos que los niveles sanguíneos de arginina puedan servir de indicadores para el desarrollo de hipertensión arterial en niños prepúberes con sobrepeso tras un año de seguimiento clínico.

OBJETIVOS

Evaluar los niveles totales de arginina en niños prepúberes y determinar la asociación entre estos niveles y la presencia de obesidad, el aumento de la TA tras un año de seguimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio:

Se trata de un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo de cohortes, desarrollado mediante la colaboración interniveles asistenciales (pediatría extrahospitalaria y hospitalaria). El estudio está aprobado por el Comité de Ética e Investigación correspondiente, realizándose de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Los participantes serán reclutados por 11 pediatras de la comunidad en centros de salud. Se realizó el reclutamiento entre abril y junio de 2014, con un seguimiento posterior durante 18 meses. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los

tutores de los participantes. Para conseguir una precisión del 5% en la estimación de una proporción mediante un intervalo de confianza asintótico normal al 95% bilateral, asumiendo que la prevalencia de sobrepeso-obesidad en prepúberes es del 29%, era necesario incluir 89 sujetos en el estudio.

Es un estudio observacional analítico longitudinal prospectivo de una cohorte con seguimiento a los 12-15 meses.

Se procedió a la determinación del parámetro analítico de estudio de arginina plasmática (medida en mmol/L) en los momentos basal y a los 12-15 meses mediante extracción de muestra sanguínea en papel S&S 903 (blanco, de grosor de 33x65 mm, con filtro especial para impregnación de sangre) con almacenamiento de todas las muestras a temperatura ambiente en lugar seco y protegido de la luz, con determinación de niveles mediante tándem en masas al final de la recogida.

El proyecto fue evaluado para su aprobación por el comité de Ética y de Investigación. Se siguieron todos los principios de la Declaración de Helsinki (actualización de 2008) como un conjunto de principios éticos para la investigación médica que involucra seres humanos, incluyendo el material biológico que se emplea en el trabajo.

Participantes:

Hay dos grupos de estudio, siendo definidos como grupo 1 o de casos (sobrepeso - obeso) y grupo 2 o control (no sobrepeso ni obeso).

Se seleccionaron pacientes en diferentes centros de salud de nuestra ciudad, que cumplieron los siguientes **criterios de inclusión:** edades entre 6 y 11 años, con buen estado de salud. Los niños son pre-púberes o están al comienzo de la pubertad, siendo utilizada la clasificación de los estadios de Tanner 1-2 (figura 3)¹¹.

Se consideraron **criterios de exclusión** la presencia de una obesidad de causa secundaria y el padecimiento de alguna enfermedad orgánica añadida, así

como la ingesta crónica de medicamentos. Igualmente son criterios de exclusión la existencia de antecedentes personales de diabetes o de diabetes en un pariente de primer grado.

Definiciones

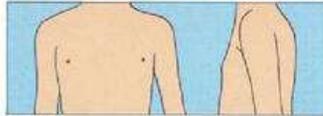
Las gráficas usadas como referencia para el diagnóstico de sobrepeso (SP), definido como IMC >p85, y obesidad (OB), definido como IMC >p95, son las de Fernández et al de 2011¹². La presión arterial se define como normal-alta o hipertensión arterial si se tiene PAS y/o PAD >p90 y >p95 respectivamente¹³. La obesidad además se clasifica en obesidad leve (≥ 2 y < 3 SDS), obesidad moderada (≥ 3 y < 4 SDS) y obesidad severa (≥ 4 SDS).

Figura 3. Escala de desarrollo puberal según Tanner para mujeres (A) y varones (B).

Desarrollo mamario
(Tanner, 1962)

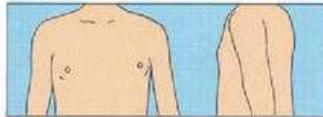
Estadio 1 (S1)

Mamas infantiles. Sólo el pezón está ligeramente sobreelevado



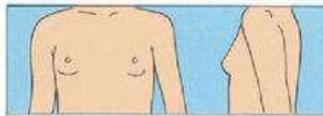
Estadio 2 (S2)

Brote mamario. Las areolas y pezones sobresalen como un cono. Esto indica la existencia de tejido glandular subyacente. Aumento del diámetro de la areola.



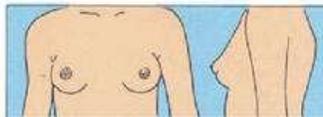
Estadio 3 (S3)

Continuación del crecimiento con elevación de mama y areola en un mismo plano.



Estadio 4 (S4)

La areola y el pezón pueden distinguirse como una segunda elevación, por encima del contorno de la mama.



Estadio 5 (S5)

Desarrollo mamario total. La areola se encuentra a nivel de la piel, y sólo sobresale el pezón. (Nota en ciertos casos, la mujer adulta puede mantenerse en estadio 4).



Desarrollo del vello pubiano
(Tanner, 1962)

Estadio 1 (P1)

Ligera vellosidad infantil.



Estadio 2 (P2)

Vello escaso, lacio y ligeramente pigmentado, usualmente a lo largo de los labios (dificultad para apreciar en la figura).



Estadio 3 (P3)

Vello rizado, aún escasamente desarrollado, pero oscuro, claramente pigmentado, sobre los labios.



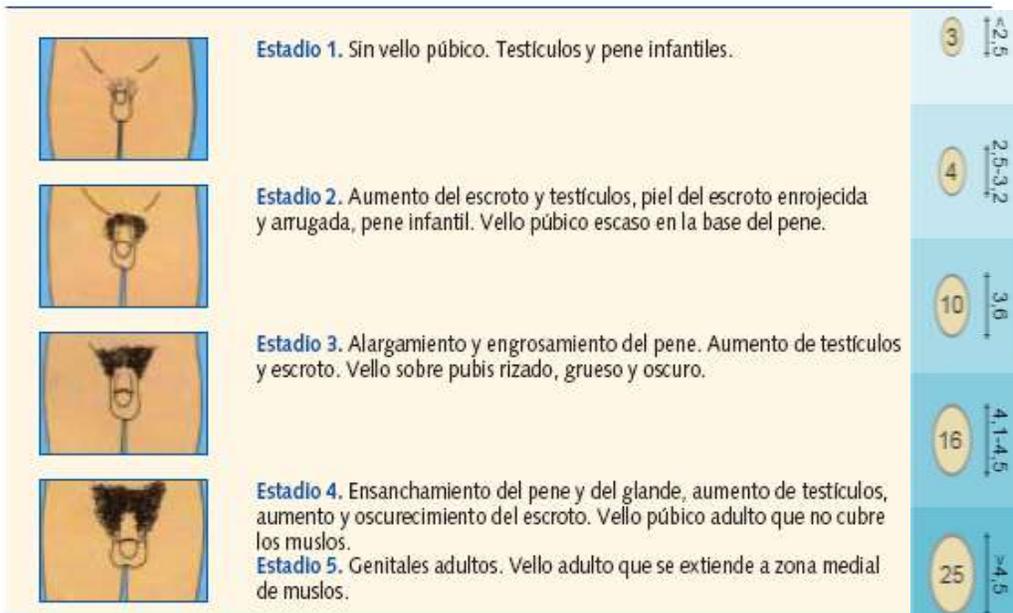
Estadio 4 (P4)

Vello pubiano de tipo adulto, pero no con respecto a la distribución (crecimiento del vello hacia los pliegues inguinales, pero no en la cara interna de los muslos).



Estadio 5 (P5)

Desarrollo de la vellosidad adulta con respecto a tipo y cantidad; el vello se extiende en forma de un patrón horizontal, el llamado femenino (el vello crece también en la cara interna de los muslos. En el 10% se extiende por fuera del triángulo pubiano (estadio 6))



Se procedió a la determinación del parámetro analítico de estudio de arginina plasmática (medida en mmol/L) en los momentos basal y a los 12-15 meses mediante extracción de muestra sanguínea en papel S&S 903 (blanco, de grosor de 33x65 mm, con filtro especial para impregnación de sangre) con almacenamiento de todas las muestras a temperatura ambiente en lugar seco y protegido de la luz, con determinación de niveles mediante tándem en masas al final de la recogida.

El proyecto fue evaluado para su aprobación por el comité de Ética y de Investigación. Se siguieron todos los principios de la Declaración de Helsinki (actualización de 2008) como un conjunto de principios éticos para la investigación médica que involucra seres humanos, incluyendo el material biológico que se emplea en el trabajo.

Recogida de variables

Se realizó una recogida de datos epidemiológicos iniciales del paciente (edad, sexo, raza, nivel socio-económico (ingresos anuales familiares, trabajo de padres, nivel de estudios de padres), antecedentes familiares de obesidad o enfermedades endocrino-metabólicas, escolarización, ejercicio físico practicado...), datos clínicos

antropométricos (peso (kg), talla (m), IMC (kg/m^2), circunferencia de cintura (cm), estadio de Tanner, T.A.S y T.A.D. (mm Hg)) y datos analíticos (glucemia en ayunas, insulina basal, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicéridos, ácido úrico, GOT, GPT, GGT, proteína de unión del insulino-like growing factor (IGFBP1), hemoglobina glicosilada (HbA1c), ácido fólico y vitamina B₁₂).

Se procedió a la determinación del parámetro analítico de estudio de arginina plasmática (medida en mmol/L) en los momentos basal y a los 12-15 meses mediante extracción de muestra sanguínea en papel S&S 903 (blanco, de grosor de 33x65 mm, con filtro especial para impregnación de sangre) con almacenamiento de todas las muestras a temperatura ambiente en lugar seco y protegido de la luz, con determinación de niveles mediante tándem en masas al final de la recogida.

Tratamiento estadístico:

Para conseguir una potencia del 80% para detectar diferencias en el contraste de la hipótesis nula $H_0:p=0$ mediante una Prueba T-Student bilateral para el coeficiente de correlación de Pearson entre dos variables, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5%, y asumiendo que la

correlación esperada es 0.45, era necesario incluir 89 pacientes en el estudio. El tamaño muestral se ajustó dado que se esperaba tener un 10% de pérdidas por lo que el número de sujetos que era necesario reclutar para el estudio era de 97.

Se realizó un análisis descriptivo de las variables con estimación puntual e intervalo de confianza para el 95% de seguridad, tratándose las variables continuas como medias, desviación estándar o medianas según la distribución de la variable sea normal o no respectivamente. Las variables categóricas se presentan en frecuencias y porcentajes. Análisis estadístico bivariado mediante t de Student. Para variables categóricas se evaluó la diferencia de proporciones, empleando Chi Cuadrado. Se valoraron los promedios con 3 o más grupos por medio de ANOVA.

Para efectuar comparaciones múltiples y analizar que variables difieren entre sí se aplicó la prueba de Wilcoxon aplicando la corrección de Bonferroni para controlar la tasa de error; se consideró que los promedios de dos variables difieren significativamente cuando el nivel crítico obtenido era menor que 0,05.

ASPECTOS ÉTICOS DEL PROYECTO

La participación en el proyecto es voluntaria y la solicitud de participación es realizada como una propuesta de investigación de salud, independiente del proceso asistencial convencional del sistema sanitario. A los participantes o en su caso a los padres o tutores legales, se les informó por escrito de la naturaleza de la investigación y del uso que se iba a hacer de la información que se obtenga. Además de la información verbal a los participantes se les presentó un consentimiento informado por escrito. El proyecto fue enviado para su evaluación y aprobación por la Unidad de Comisión de Evaluación Ética e Investigación Asistencial (UCICEC) correspondiente a nuestro Centro.

Para garantizar la confidencialidad de la información todos los datos recogidos en este proyecto, los mismos fueron registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se han tomado las siguientes medidas:

- ❑ Todos los datos que puedan identificar al participante se mantendrán separados del resto de la información recogida en los diferentes cuestionarios del estudio así como de la historia clínica.
- ❑ Cada caso del estudio contará con un número de identificación que será el que figure en las bases de datos.
- ❑ El análisis de la información se hará siempre de forma agregada y nunca individual.
- ❑ Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.
- ❑ Los datos personales se desvincularán permanentemente de los datos clínicos con el fin de proteger la identidad de los participantes.
- ❑ Todas las bases de datos del proyecto estarán protegidas electrónicamente con códigos que limiten el acceso únicamente a los investigadores del proyecto.

RESULTADOS

El estudio ha englobado un total de 100 niños. El 52% de estos niños analizados eran de sexo masculino. La edad media de la muestra era $8,6 \pm 1,6$ años al inicio del estudio.

Tal y como se muestra en la Figura 1, en la fase de reclutamiento, encontramos un 29% de niños con peso adecuado, mientras que el restante 71% presentaba exceso de peso (el 8% tenía SP y el 63% eran obesos). Cabe señalar que el 42% del total de niños presentaban OB mórbida ($IMC > p99$). En cuanto a la distribución por sexos, el exceso de peso estaba más presente en los niños (un 53%) frente a las niñas (46,5%). Respecto a la medición de la circunferencia de cintura, el 79% de los sujetos mantenían unos niveles por encima del p90 (Figura 2). De forma basal, presentan resistencia insulínica un 18% de los casos estudiados (Figura 3), convirtiéndose esta cifra en un 22,5% tras un año de seguimiento en el control.

La tabla 1 recoge las principales variables analíticas del estudio en el momento basal, así como los resultados de arginina basal y tras un año de evolución. Se aprecia que la arginina no mantiene correlación con ninguno de los parámetros analíticos medidos ni con los percentiles de cifras tensionales. Igualmente, no hay diferencias estadísticamente significativas

entre los niveles de arginina basales según la presencia o no de resistencia insulínica, exceso de peso u obesidad (tabla 2).

En la tabla 3 se analiza la diferencia de medias de arginina plasmática respecto a tener o no TA normal-alta (tabla 3.A) o hipertensión arterial (tabla 3.B). Se puede objetivar que la arginina basal es menor de manera estadísticamente significativa en los que tienen presión arterial normal-alta tras un año de evolución, sin que eso venga marcado por la presencia de TA ya elevada basal pues no ocurre así en aquellos que presentan esa elevación de presión arterial de manera basal. Igualmente, diferenciando entre tener TA normal y TA alta, tanto de forma basal como tras un año, la arginina sigue el mismo patrón (más alta en TA normal) de diferencias estadísticamente significativas.

En la figura 4 se representa el diagrama de cajas de la arginina basal respecto a la presencia de TA normal-alta o hipertensión tras un año.

Si se elige un punto de corte de arginina de 20 mmol/L, se puede apreciar que, de los pacientes a los que se les mide la TA tras un año, un 55% tienen arginina basal menor de 20 y, de ellos, un 59% presentan una subida de presión arterial por encima del percentil 90 ($p < 0,006$), siendo la Odds ratio (tabla 4) de 7,22 (1,60-32,46).

DISCUSIÓN

Nuestro trabajo evidencia un descenso, estadísticamente significativo, en las cifras de arginina basales en los pacientes que desarrollan un claro aumento de cifras tensionales tras un año de seguimiento. Además, se puede apreciar que tener valores de arginina basal menores de 20 mmol/L hace que sea 7 veces más frecuente presentar TA por encima del p90, tras un año de seguimiento.

La L-arginina es un AA necesario para la producción de proteínas, que se ingiere a través de alimentos tales como la carne y la leche. El metabolismo de la L-arginina da lugar a la formación de óxido nítrico, un vasodilatador. Por este motivo, se le había atribuido efectos beneficiosos en el tratamiento de la angina de pecho, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión arterial, pero esto no estaba científicamente demostrado, así como tampoco se ha demostrado alteraciones en su metabolismo en la infancia. Un estudio de tipo metaanálisis (que incluye diferentes estudios realizados hasta la fecha) publicado en noviembre del año 2011¹⁴ demuestra que la L-arginina reduce significativamente la presión arterial. Estudios previos ya habían sugerido que la L-arginina reducía la presión arterial, pero no quedaba muy claro, debido a que incluyeron pocos pacientes. Para

intentar obtener resultados más evidentes estadísticamente, el citado metaanálisis incluyó 11 estudios randomizados, doble ciego y controlados con placebo. Se incluyeron un total de 387 pacientes los cuales habían recibido L-arginina oral (en dosis de 4 a 24 g/día) como tratamiento para la hipertensión arterial, durante al menos 4 semanas y que no estaban tratados con otros fármacos antihipertensivos. En comparación con el placebo, la L-arginina redujo significativamente la presión arterial sistólica en 5,39 mm Hg y la diastólica en 2,66 mm Hg.

Los estudios sobre la L-arginina han tenido resultados mixtos. Las investigaciones más recientes sugieren que la L-arginina puede reducir la presión arterial¹⁵. Sin embargo, se tienen que hacer estudios más grandes para confirmar que los suplementos de L-arginina puede reducir la presión arterial antes de que los expertos puedan recomendar el uso diario de estos suplementos. Aunque muchos estudios demuestran que la suplementación de corta duración de la L-arginina mejora la vasodilatación dependiente del endotelio o reduce la presión arterial en animales enfermos, numerosos estudios de investigación con suplementación de L-arginina en pacientes con enfermedades cardiovasculares, contrariamente, no

muestran efectos sostenidos sobre la función endotelial. De forma más importante, algunos estudios con suplementación con L-arginina a largo plazo (6 meses) incluso muestran efectos nocivos en modelos animales de aterosclerosis, así como en pacientes con enfermedades cardiovasculares, por razones desconocidas. Parece que el impacto de la suplementación con L-arginina sobre la función cardiovascular depende esencialmente de la duración de la administración. Nuestro trabajo trata la relación entre la arginina y el cambio tensional durante 1 año.

El organismo humano normalmente produce la L-arginina que requiere. Ingerirla en forma de suplemento no suele ser necesario pero puede ser beneficioso para las personas que tienen una deficiencia o una condición de salud subyacente, como podría ocurrir en los niños.

En este sentido, la administración de citrulina, que es un precursor de la arginina, aumenta la producción de ON y mejora la hipertensión pulmonar in vivo en modelos experimentales¹⁶. Uno de los mecanismos por los cuales aumenta la señalización del ON es debido al reacoplamiento de la ON sintasa endotelial, reduciendo la producción de superóxidos y mejorando la síntesis de ON. Por tanto, su ingesta podría disminuir la presión arterial.

Los suplementos orales de L-arginina podrían reducir significativamente la presión arterial sistólica y diastólica en los pacientes con dicho déficit. Aunque todavía no se recomienda su uso como único agente antihipertensivo, puede utilizarse como ayuda en pacientes hipertensos. La administración de suplementos de L-arginina a corto plazo aumenta la producción de NO endotelial, mientras que la suplementación a largo plazo estimula la senescencia endotelial a través de la estimulación de la señalización-mTORC1, S6K1 y sobre la regulación de Arginasa-II¹⁷. Los hallazgos no sólo pueden explicar los resultados contradictorios o inconsistentes acerca de los efectos vasculares por la suplementación con L-arginina (documentados en la literatura), sino que también proporcionan una visión mecanicista en cuanto a los resultados clínicos negativos de pacientes sin deficiencia de arginina.

Nuestro trabajo proporciona evidencia de que hay un déficit de arginina ya valorable unos meses antes de un aumento tensional por encima del percentil 90.

Bibliografía

1. WHO. Overweight and obesity. [sitio web]. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2006. [citado 10 ene 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
2. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Centro Cochrane Iberoamericano, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre la Prevención y el Tratamiento de la Obesidad Infantojuvenil. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/25.
3. Goran MI. Measurement issues related to studies of childhood obesity: assessment of body composition, body fat distribution, physical activity, and food intake. *Pediatrics* 1998; 101: 505-518.
4. Lobstein T, Baur L, Uauy R, for the IASO International Obesity TaskForce Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004; May 4; 1:4-85.
5. Hall DM, Cole TJ. What use is the BMI? *Arch. Dis. Child* 2006; 91: 283-286.
6. Reilly JJ, Wilson ML, Summerbell CD, Wilson DC. Obesity: diagnosis, prevention, and treatment; evidence based answers to common questions. *Arch Dis. Child* 2002; 86: 392-394.
7. Freedman DS. et al. Height and adiposity among children. *Obes. Res.* 2004; 12,846-853.
8. Pietrobelli A. et al. Body mass index as a measure of adiposity among children and adolescents: a validation study. *J. Pediatr* 1998; 132: 204-210.
9. Sardinha LB, Going SB, Teixeira PJ, Lohman TG. Receiver operating characteristic analysis of body mass index, triceps skinfold thickness, and arm girth for obesity screening in children and adolescents. *Am. J. Clin Nutr* 1999;70:1090-1095.
10. Das UN, Repossi G, Dain A, Eynard AR. L-arginine, NO and asymmetrical dimethylarginine in hypertension and

- type 2 diabetes. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2011 Jan 1;16:13-20.
11. Marshall WA and Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child* 1969;44(235):291–303.
 12. C. Fernández, H. Lorenzo, K. Vrotsou, U. Aresti, I. Rica, E. Sánchez. Estudio de Crecimiento de Bilbao. Curvas y tablas de crecimiento. Estudio Transversal. Fundación Faustino Orbegozo 2011. ISBN: 978-84-615-7707-1.
 13. de la Cerda Ojeda F, Herrero Hernando C. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. *Protoc diagn ter pediatr*. 2014;1:171-89.
 14. Dong Jia-Yi et al. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: A meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *Am Heart J* 2011;162(6):959-965.
 15. McRae MP. Therapeutic Benefits of L-Arginine: An Umbrella Review of Meta-analyses. *J Chiropr Med*. 2016 Sep;15(3):184-9.
 16. Fike CD, Summar M, Aschner JL. L-citrulline provides a novel strategy for treating chronic pulmonary hypertension in newborn infants. *Acta Paediatr*. 2014 Oct; 103(10):1019-26.
 17. Xiong Y, Fru MF, Yu Y, Montani J-P, Ming X-F, Yang Z. Long term exposure to L-arginine accelerates endothelial cell senescence through arginase-II and S6K1 signaling. *Aging (Albany NY)* 2014;6(5):369-379.

TABLAS

Tabla 1. Variables analíticas del estudio en el momento basal.

	Media	Desviación típica	Mínimo	Máximo
Glucosa	81,91	6,06	67,00	105,00
Ácido Úrico	4,35	0,91	2,60	7,40
Hb glicosilada	5,25	0,21	4,10	5,70
Colesterol Total	158,91	23,23	105,00	224,00
Colesterol HDL	51,53	11,46	29,00	85,00
Colesterol LDL	92,75	19,37	51,00	151,40
Triglicéridos	73,10	43,34	8,00	254,00
Homocisteína	6,18	2,10	2,20	11,40
Vitamina B12	546,64	199,35	244,00	1207,00
Insulina	10,93	8,03	3,44	60,17
Índice HOMA - IR	2,27	1,89	,60	15,60
Arginina basal	19,15	7,17	7,10	38,16
Arginina tras un año	14,50	6,28	3,95	31,82

Tabla 2. Comparativa de niveles de arginina plasmática (mmol/L) basal respecto a tener o no resistencia insulínica.

	NO resistencia insulínica	Sí resistencia insulínica	p
Arginina	18,99 ± 6,89	19,84 ± 8,51	ns
	Normopeso	Exceso de peso (SP+OB)	
Arginina	20,52 ± 6,58	18,59 ± 7,37	ns
	No obesidad	Obesidad	
Arginina	19,44 ± 6,68	18,97 ± 7,49	ns

Tabla 3. Comparativa de niveles de arginina plasmática (mmol/L) basal respecto a situación de la TA

3.A. Comparativa respecto a tener TA basal normal vs normal-alta.

	Arginina plasmática	p
TA normal BASAL	19,12 ± 7,07	ns
TA normal-alta BASAL	18,97 ± 8,48	
TA normal TRAS 1 AÑO	21,76 ± 8,36	0,014
TA normal-alta TRAS 1 AÑO	15,92 ± 4,15	

3.B. Comparativa respecto a tener TA basal normal vs alta.

	Arginina plasmática	p
TA normal BASAL	19,12 ± 7,07	0,038
TA alta BASAL	15,66 ± 2,66	
TA normal TRAS 1 AÑO	21,76 ± 8,36	0,041
TA alta TRAS 1 AÑO	16,45 ± 4,93	

Tabla 4. Cálculo de ODDS ratio para arginina basal (mmol/L) respecto a tener elevación de PA tras un año de seguimiento.

Variable	Normotensión tras un año	PA normal-alta tras un año	p (Chi cuadrado)	ODDS ratio
Arginina basal < 20	37,5%	81,2%	0,006	7,22 (1,60-32,46)

FIGURAS

Figura 1. Gráfica de sectores de los grupos según IMC. Gráfica de barras de porcentajes de SP-OB por sexos.

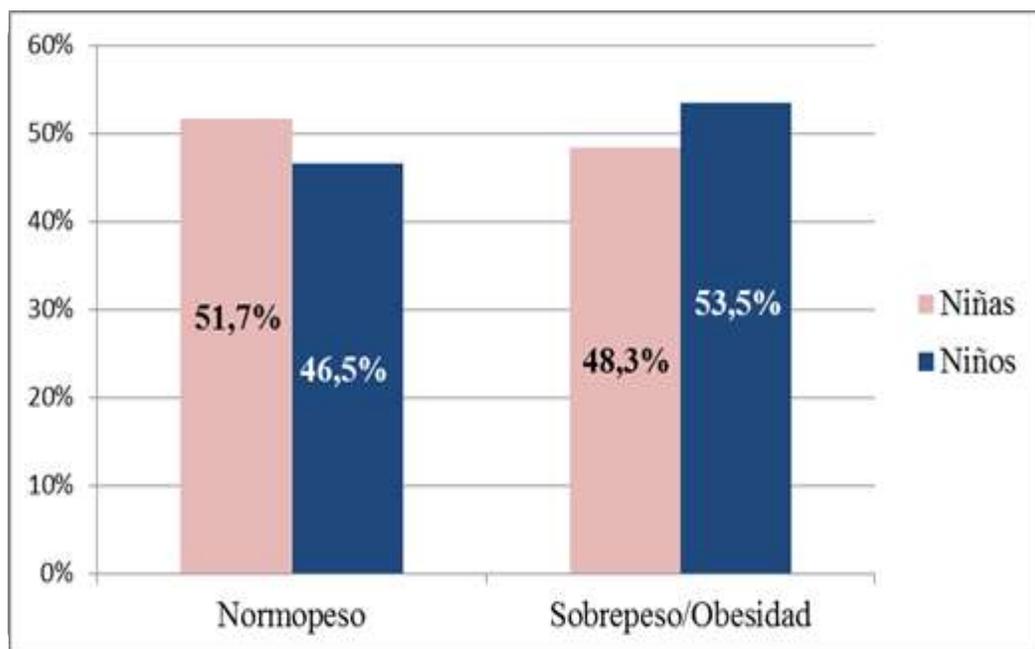
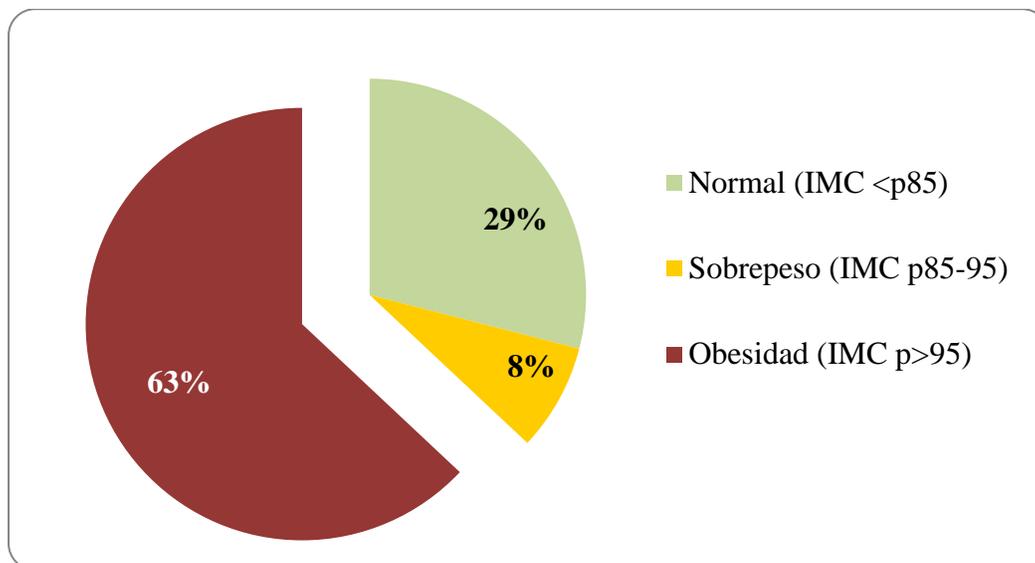


Figura 2. Distribución de pacientes según perímetro abdominal.

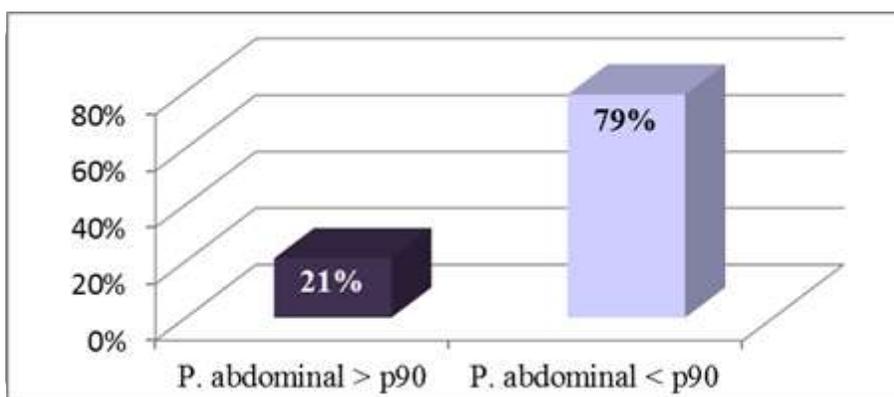


Figura 3. Distribución de casos de resistencia insulínica (RI).

A: Datos basales al inicio de estudio. B: Datos tras un año de seguimiento.

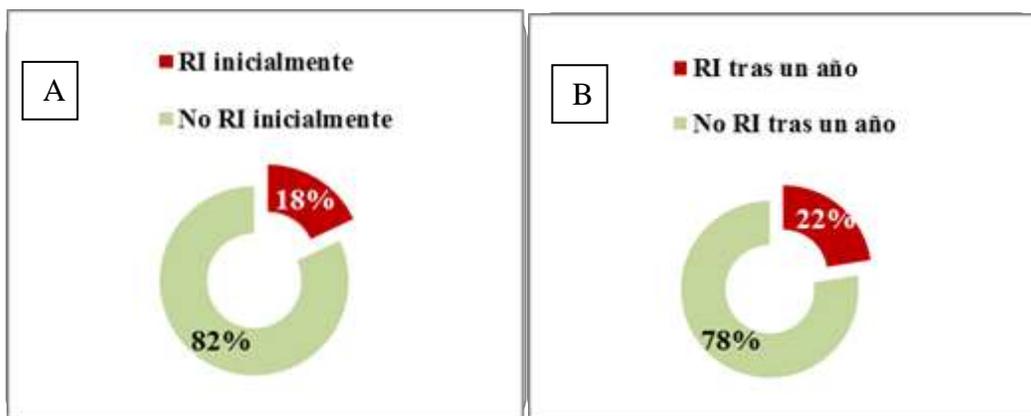
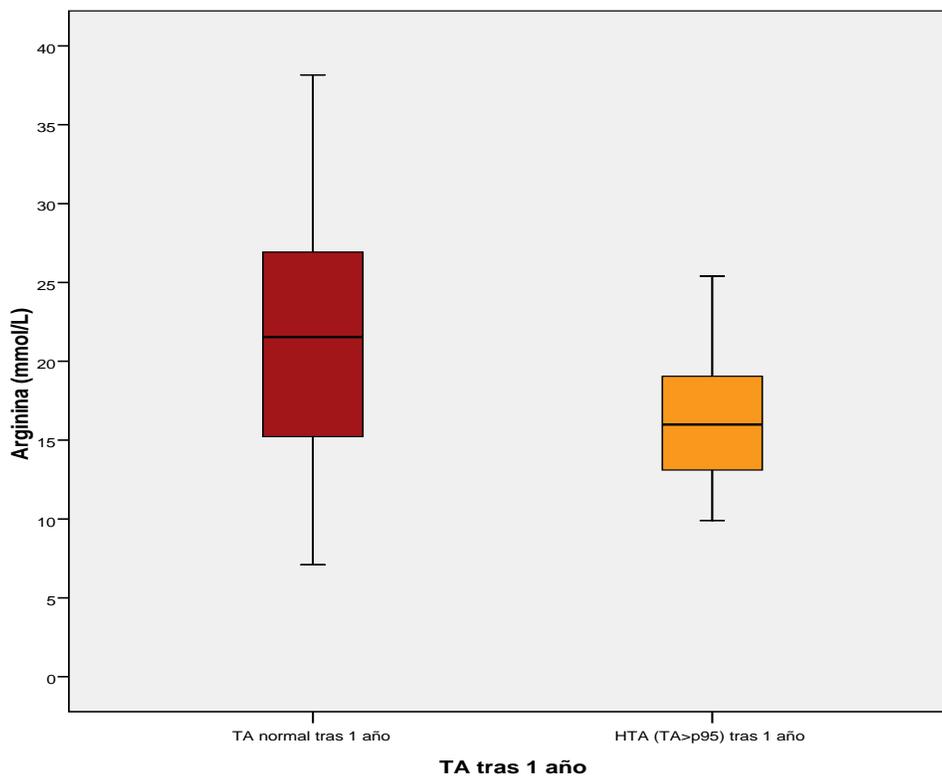
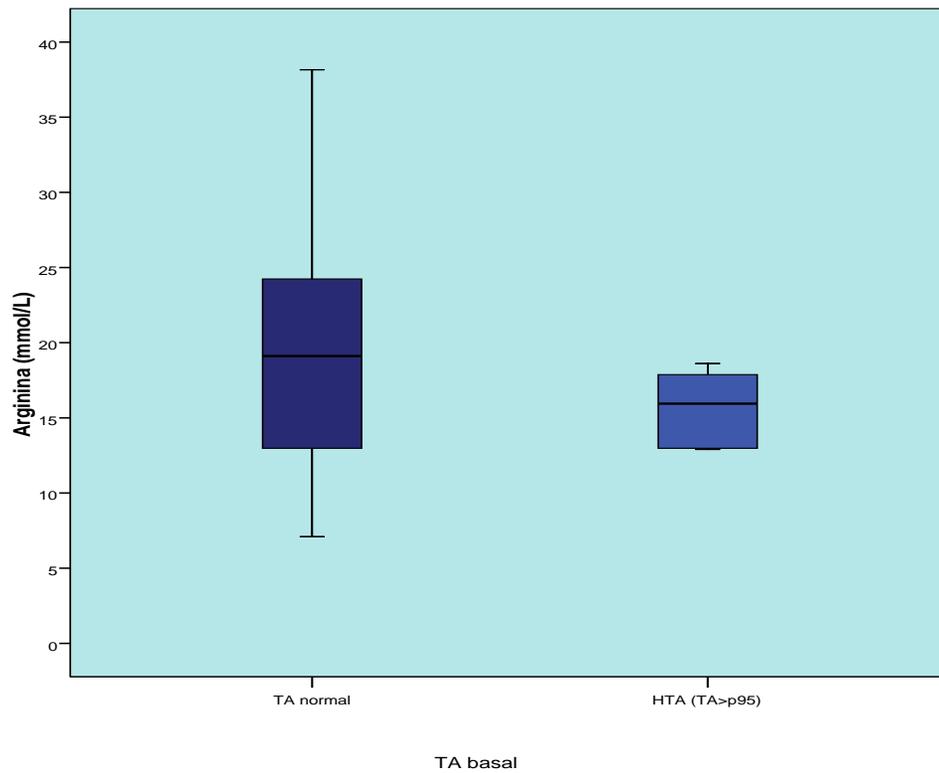


Figura 4. Diagrama de cajas con comparación de arginina y aumento de TA a lo largo del estudio.



**Sensibilidad de los gérmenes productores de ITU en menores de 2 años ¿podemos mejorar la
antibioterapia empírica?**

Gámiz-Gámiz, A; Gómez-Luque, JM; Sánchez-Tallón, R; Sorlózano-PuertoA; Santos-Pérez, JL;

Gutiérrez-Fernández,

J. HMI Virgen Nieves. Granada

INTRODUCCIÓN

La infección del tracto urinario es una posible causa de fiebre sin foco en el lactante. El uso racional de antibióticos implica que el tratamiento empírico sea instaurado en función de la sensibilidad local de los gérmenes más frecuentes.

OBJETIVO

Determinar la sensibilidad antibiótica de los gérmenes aislados en ITU en un Área de salud.

METODOLOGÍA

Se recogieron los resultados de los antibiogramas de pacientes menores de 2 años procedentes de Atención Primaria y Hospitalaria analizados por el Servicio de Microbiología de su hospital de referencia, durante un periodo de 4 años.

Se realizó un estudio descriptivo de los datos, considerando los gérmenes aislados y su sensibilidad según los puntos de corte

establecidos por EUCAST y CLSI, según el caso.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 1044 muestras. El germen más frecuentemente aislado fue E. Coli (631; 60,4%). Enterococo fecalis se encontró en 234 aislamientos (22,4%), Klebsiella pneumoniae en 68 (6,5%), Pseudomonas aeruginosa en 21(2%) y otras enterobacterias en 92 (8,8%).

El total de enterobacterias productoras de BLEE fueron 12 aislados (1,14%).

E. Coli mostró sensibilidad intermedia o resistencia a amoxicilina-clavulánico en 150 casos (20%) y en el caso de cotrimoxazol 165 (22%). La sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación, fosfomicina, nitrofurantoína y gentamicina alcanzó porcentajes del 96-100%, mientras que para la cefuroxima, las cepas sensibles fueron 714 de las aisladas (96,7%).

De los aislamientos de Klebsiella, 59 casos fueron sensibles a amoxicilina clavulánico (86,7%); 64 a cefuroxima (94%); 62 a gentamicina (91%); 42 a fosfomicina (79%); 56 a furantoína (82%) y 63 a cotrimoxazol (92%).

El enterococo muestra una alta sensibilidad a los antibióticos testados: ampicilina, fosfomicina y nitrofurantoína (98-100%).

CONCLUSIONES

E. Coli muestra una disminución significativa de sensibilidad a la amoxicilina-clavulánico en los menores de 2 años en nuestro medio, probablemente en relación al uso frecuente de este antibiótico. La sensibilidad a cefalosporinas de tercera generación, así como a cefuroxima se mantiene en niveles adecuados. En el caso de klebsiella, el perfil de resistencias es semejante, si bien el número de aislamientos es menor. El resto de antibióticos mantiene un elevado porcentaje de sensibilidad en estos gérmenes. En el caso del enterococo, se mantiene la sensibilidad elevada a los antibióticos probados.

El desabastecimiento de formulaciones orales de cefalosporinas de tercera generación, ha derivado al uso de otras formulaciones, sobre todo de amoxicilina-clavulánico. No obstante, a la vista de estos datos, proponemos modificar el tratamiento empírico en este grupo de edad por cefuroxima.

MEJOR CASO CLINICO

Hipotiroidismo neonatal por exposición materna a contraste yodado : ¿deberíamos revisar las recomendaciones actuales?

Torrejon Almeida S; Godoy Molina E; Gutiérrez del Álamo, J; García Fuentes, E; Urda Cardona, A; López Sigüero, J.P.

UGC Pediatría. HRU Málaga.

Introducción.

Diversas publicaciones indican seguridad para neonato-lactante alimentado con lactancia materna (LM) de mantener la misma tras la administración de contrastes yodados en la madre. Las recomendaciones actuales de la AEP indican la interrupción de LM durante 12-24 horas tras su administración no existiendo recomendaciones específicas para prematuros. Presentamos el caso de dos hermanas gemelas en las que se evidenció hipotiroidismo adquirido tras la administración de contraste yodado a su madre.

Descripción del caso.

Embarazo gemelar monocorial, biamniótico de hermanas HLA idénticas. Cesárea por corioamnionitis a las 29 semanas. La primera gemelar inició LM al 4º día de vida y la segunda al 5º día de vida. La segunda

gemelar precisa intervención de ductus arterioso permeable el 8º día de vida permaneciendo en dieta absoluta hasta 48 horas tras la intervención. Al 8º día postparto la madre precisa TC con contraste yodado por sospecha de absceso pélvico que se repite al 13º día. Tras su realización, extrae leche durante 24 horas que desecha. A los 20 días de vida, se obtiene resultado de segundo screening metabólico con TSH elevada en ambas pacientes que se confirma en plasma.

Primer gemelar: TSH >100mUI/L

(6.5±5.6mUI/L), T4L 0.73ng/dl

(1.27±0.26ng/dl). Segundo gemelar: TSH

>100mUI/L, T4L 0.42ng/dl. Ambas inician tratamiento con levotiroxina (12.5 mcg/día) normalizándose eje tiroideo tras 15 días de tratamiento.

Se realiza estudio de extensión: ecografía tiroidea, sin alteraciones en ambas pacientes, y gammagrafía tiroidea (primer

gemelar): tiroides localización habitual con elevada captación de trazador y distribución homogénea.

Dado los antecedentes, se realiza estudio de yodo en orina a los 23 días de vida (10 días tras última administración de contraste en la madre) obteniéndose: primer gemelar 368ug/L (100-200ug/L), segundo gemelar 502 ug/l; y estudio de yodo en LM: 251ug/L (148-208ug/L). Tras alta hospitalaria mantienen seguimiento por la unidad de Endocrinología Infantil no precisando aumento de dosis de levotiroxina.

Finalmente, se suspende tratamiento a los 33 y 23 meses respectivamente con normofunción tiroidea posterior y juicio clínico final de hipotiroidismo transitorio secundario exposición a yodo. En ambos casos se realizó estudio mediante panel genético de dishormonogénesis con resultado negativo.

Discusión.

Aunque la literatura actual sugiere que es segura, para el neonato-lactante alimentado con LM, la administración de contrastes yodados en la madre nuestro caso lleva a revisar las recomendaciones actuales de tiempo sin lactancia materna tras administración de los mismos; principalmente en pacientes prematuros que presentan especial sensibilidad a la exposición a yodo. De la misma manera, en estos pacientes debería recomendarse el seguimiento de función tiroidea tras la exposición a yodo dadas las secuelas neurológicas que un estado hipotiroideo puede desencadenar en estadios precoces del desarrollo.

Síndrome de dolor regional complejo tipo I: abordaje terapéutico y factores pronósticos.

García Molina, Y; Antúnez Fernández, C; Nuñez Cuadros, E; Galindo Zavala, R; Díaz Cordoves-Regó, G; Urda Cardona, A.

UGC Pediatría. HRU Málaga.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de dolor regional complejo (SDRC) es un trastorno neuropático que produce dolor crónico sin mecanismo etiopatogénico claramente identificado, asociando síntomas sensoriales, autonómicos y motores. Es una entidad infradiagnosticada que requiere un abordaje multidisciplinar, no existiendo protocolos de tratamiento consensuados.

OBJETIVOS

Definir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con SDRC y analizar posibles factores implicados en la evolución y respuesta terapéutica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo de pacientes menores de 14 años diagnosticados de SDRC según criterios de Budapest en una Unidad de Reumatología Pediátrica de un hospital de tercer nivel entre enero 2009- febrero 2017.

RESULTADOS

Se recogieron 15 pacientes, 11 mujeres, con edad media de 10,82 años ($\pm 1,7$ DE). Entre los factores desencadenantes, existió traumatismo previo en 12, inmovilización en 11 (mediana de duración:20días) y factores psicológicos desfavorables en 7. Todos presentaron afectación de miembros inferiores unilateral, salvo uno bilateral. Clínicamente, 14 presentaron impotencia funcional del miembro afecto, 13 dolor neuropático asociado en 10 a alodinia, 5 cambios tróficos y ninguno hipertriosis. La demora diagnóstica fue de 55,1 días ($\pm 63,2$ DE). En 14 pacientes se realizó RM, con hallazgos patológicos en 9. La gammagrafía ósea se solicitó en 12 pacientes, resultando diagnóstica en 8.

Previo al diagnóstico todos los pacientes recibieron AINES sin mejoría.

Posteriormente, todos recibieron rehabilitación precoz y tratamiento farmacológico: pregabalina en 12, opioides menores en 8 y capsaicina tópica 8% en 7.

Precisaron tratamiento corticoideo 9 y 3 bifosfonatos. Además, recibieron antidepresivos 4 pacientes. Ante escasa mejoría, se implantó catéter epidural con bupivacaína en 3 pacientes. Evolutivamente 9 pacientes se encuentran en remisión, con un tiempo medio de resolución de 267,8 días (Rango:60-730). En el resto persiste la clínica, siendo la mediana del tiempo de evolución 246 días (Rango:63-360). En el análisis bivariante se halló una correlación positiva fuerte entre el tiempo hasta la resolución y la demora diagnóstica ($Rho:0,85;p=0,007$), no existiendo correlación con el antecedente de inmovilización o la presencia de factores psicológicos desfavorables.

CONCLUSIONES

Aunque la inmovilización es el factor predisponente más frecuente en el SDRC en niños, no siempre está presente y no condiciona el tiempo de respuesta al tratamiento.

El diagnóstico se basa en las pruebas de imagen, no obstante, su normalidad no excluye esta entidad.

Requiere un abordaje multidisciplinar, constituyendo la rehabilitación, la analgesia y la atención psicológica la base fundamental.

El tiempo de respuesta está condicionado por la precocidad diagnóstica, de ahí la necesidad de un alto índice de sospecha.

Bloqueo de IL-1 vs IL-6 en Artritis idiopática juvenil de inicio sistémico: dos dianas terapéuticas para una misma enfermedad.

Sánchez Muñoz, M; Martínez García, M Y; Galindo Zavala, R; Núñez Cuadros, E; Díaz Cordovés-Rego, G; Urda Cardona, A L.

UGC Pediatría. HRU. Málaga

INTRODUCCIÓN

Entre los subtipos de artritis idiopática juvenil, la de inicio sistémico (AIJs) es la forma menos frecuente pero la más grave, lo que conlleva retos frecuentes en su abordaje y una elevada morbilidad a largo plazo. La introducción de los tratamientos biológicos ha revolucionado el pronóstico de esta patología autoinflamatoria, no obstante, no existen marcadores predictores de respuesta a los diferentes fármacos disponibles.

OBJETIVO

Describir las características clínico-analíticas, al debut y evolutivas, de los pacientes con AIJs tratados con fármacos biológicos en los últimos 8 años y compararlas según el tratamiento que mantengan en la actualidad: anti-IL1 vs anti-IL6.

POBLACIÓN Y MÉTODO

Estudio descriptivo retrospectivo de los menores de 14 años diagnosticados de AIJs según criterios ILAR 2001, que recibieron tratamiento biológico entre 2009 y 2016 y en seguimiento actual por la unidad de Reumatología Pediátrica de un hospital de tercer nivel. Se analizaron variables clínicas, analíticas y de tratamiento.

RESULTADOS

Se incluyeron 11 pacientes, 6 de ellos mujeres, con una edad media al debut de 3,5 años ($\pm 2,2$ DE), y un tiempo medio de seguimiento de 5,6 años ($\pm 3,6$ DE). Las características clínico-analíticas al debut se describen en la tabla 1.

Durante la evolución, la media de brotes fue de 5,8 ($\pm 4,0$ DE). Sólo un paciente presentó un curso monocíclico, siendo la mayoría (82%) de evolución persistente.

Respecto al tratamiento, todos recibieron corticoides sistémicos, 6 en forma de pulsos intravenosos. En 9 casos se asoció además Metotrexato, que únicamente 3 mantienen actualmente.

En el momento del estudio, 9 recibían tratamiento biológico (5 antiIL-1 y 4 antiIL-6), con un tiempo medio de tratamiento de 4,2 años ($\pm 2,3$ DE). Las características diferenciales de los 2 subgrupos se reflejan en la tabla 1. Los pacientes tratados con anti-IL6 presentaron más brotes articulares, más secuelas y más efectos secundarios en forma de hipertransaminasemia y neutropenia.

Actualmente sólo un paciente mantiene corticoides sistémicos, 2 han permitido la retirada del tratamiento biológico (tiempo medio desde la retirada: 5,6 meses) y en 5 se ha podido reducir la dosis inicial del fármaco.

CONCLUSIONES

Las características clínico-analíticas al debut de los pacientes con AIJs no predicen la respuesta a los diferentes tratamientos. No obstante, existen diversos patrones evolutivos de la enfermedad que se podrían beneficiar de un determinado abordaje. El bloqueo de IL-6 podría ser más adecuado en formas de curso poliarticular, evitando así el desarrollo de secuelas, no obstante, no está exento de efectos secundarios, la mayoría leves.

**Aspergilosis pulmonar asociada a endoftalmitis por *Aspergillus* en paciente inmunodeprimido;
controversias en su manejo.**

*Moyano Leiva, MO; Robles García, A; Gutiérrez Schiaffino, G; Moreno Pérez, D; Lendínez Ramírez,
MA; Urda Cardona, A L.*

UGC Pediatría. HRU Málaga.

INTRODUCCIÓN:

La aspergilosis invasiva(AI) es la segunda infección fúngica grave en inmunodeprimidos (ID). La neutropenia grave(<500cel/mm³) y prolongada (>10 días) y el déficit de inmunidad celular son los factores de riesgo más importantes para su desarrollo. La AI presenta una alta mortalidad (20-50%). La endoftalmitis por *Aspergillus* es rara y asocia alto índice de ceguera secundaria.

CASO CLÍNICO:

Presentamos el caso de una niña de 11 años afecta de linfoma Burkitt abdominal y amigdalar tratada con quimioterapia según protocolo y profilaxis con cotrimoxazol y fluconazol.

El día +9 tras el último ciclo de quimioterapia ingresa por pancitopenia febril para antibioterapia empírica.

Durante los primeros 15 días presenta fiebre diaria con estado general conservado, objetivándose únicamente hiperemia conjuntival dolorosa en la exploración, a pesar de recibir antibioterapia de amplio espectro y cobertura antifúngica con anfotericina B.

Se realizaron varios despistajes infecciosos completos, siendo normales, incluido el galactomanano (GM), evidenciándose finalmente en la TC torácica signos compatibles con AI pulmonar, por lo que ante la alta sospecha se administra voriconazol intravenoso durante 29 días, con ajuste dosis guiado por niveles plasmáticos seriados.

En el estudio de extensión, se objetivó en el fondo de ojo una endoftalmitis característica de *Aspergillus*, iniciándose tratamiento tópico e instilación intravítrea de voriconazol, con importante mejoría tras una única dosis.

En el 10º día de tratamiento con voriconazol presenta empeoramiento radiológico en la TC de control debido al síndrome de reconstitución inmune (SRI), debida a la mejoría del contaje celular, presentando posteriormente buena respuesta clínico-radiológica, con paso posterior del tratamiento a vía oral completando en total 6 meses, hasta la resolución completa de las lesiones pulmonares y oftálmicas sin pérdida visual.

DISCUSIÓN

Ante la persistencia de fiebre en paciente inmunocomprometido, debemos iniciar tratamiento antifúngico empírico y comenzar la búsqueda microbiológica activa.

En estadios iniciales, la aspergilosis puede presentarse sin clínica respiratoria siendo la TC torácica una prueba necesaria. Se deben tener en cuenta los posibles falsos negativos del GM por lo que se recomienda tratamiento empírico ante la alta sospecha y que las lesiones pueden empeorar inicialmente debido al SRI.

La duración total del tratamiento no está bien establecida, pero se recomienda hasta la desaparición de las lesiones titulando los niveles plasmáticos durante el tratamiento.

La mortalidad de la AI es alta, y el pronóstico visual en la endoftalmitis es muy pobre, por lo que resaltamos la buena evolución de nuestra paciente.

Tosferina maligna en un lactante como manifestación de deficiencia de Ig G1 materna.

García-Soto, L; Vilchez-Pérez, JS; Miranda-Romera, P; Sánchez-Martínez, F; Del Valle de Toro, A; Santos-Pérez, JL.

S. Pediatría. HMI Virgen de las Nieves. Granada.

INTRODUCCIÓN

Una de las estrategias más eficientes para proteger a los lactantes menores de 2 meses de la tosferina es la vacunación de la mujer embarazada a partir de la segunda semana de gestación.

La protección se relaciona con el paso de anticuerpos a través de la placenta al final del embarazo. No se conoce exactamente el grado de protección que se obtiene a través de este método, entre otros motivos porque el nivel de anticuerpos (Ac), depende de la respuesta inmunitaria materna.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Lactante de 29 días de vida que ingresa por tos de 3 días de evolución diagnosticada de tosferina por PCR en aspirado nasofaríngeo. Padres no consanguíneos. Madre primigesta primípara, sin datos de patología infecciosa relevante. Vacunada de tosferina en el tercer trimestre.

Empeoramiento progresivo por lo que ingresa en UCIP, presentando

hiperleucocitosis (> 40.000 leucocitos con linfomonocitosis) y desarrollando distrés respiratorio agudo, hipertensión pulmonar y shock cardiogénico, falleciendo al quinto día.

Un mes después se realiza determinación de anticuerpos frente a Bordetella de la madre, con resultado negativo. Se estudia respuesta a antígenos vacunales, frente a tétanos y difteria con valores de Ac toxoide tetánico 1.73 UI/mL y Ac toxoide diftérico 0,7 UI/mL. Se administra booster con dTpa. Los niveles de Ac post vacunación son: toxoide tetánico 2.03 UI/mL, diftérico 0,63 UI/mL, Bordetella negativos.

Al considerar esta respuesta negativa, se determinan inmunoglobulinas, con valores de IgA 341 mg/dL, IgM 76 mg/dL e IgG 1254 mg/dL (IgG1 234 mg/dL, IgG2 878 mg/dL, IgG3 83,1 mg/dL, IgG4 20,5 mg/dL), lo que corresponde a una déficit de IgG1 (V.N. 382-986 mg/dL).

Subpoblaciones linfocitarias: Linfocitos totales 2011/mm³. CD3 79%, CD4 50%, CD8 27%, CD19 13%, NK 7.2% (valores normales).

CONCLUSIÓN

La vacunación de la embarazada protege de forma pasiva al neonato frente a la tosferina por transferencia activa de anticuerpos maternos. El paso de Ac depende de la madurez de la placenta y la respuesta inmunitaria materna. Se sabe que la respuesta de Ac frente a la tosferina es fundamentalmente de IgG1.

En este caso, la investigación del estado de inmunización materna tras conocerse el desenlace fatal del hijo puso de manifiesto

un defecto en la formación de anticuerpos específicos y un descenso de IgG1.

Se propone aumentar la cobertura vacunal a otros miembros de la familia y valorar administrar vacuna DTPa en próximas gestaciones.

