



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA
FACULTAD DE MEDICINA

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO
ACADÉMICO DE BACHILLER EN MEDICINA**

TÍTULO:

EFFECTO DE LA LACTANCIA MATERNA EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO MENORES DE 1 500 G DE TRES HOSPITALES DE LIMA, EN
LA PREVENCIÓN DE SEPSIS

*EFFECT OF HUMAN MILK IN PRETERM NEWBORNS WITH LESS THAN 1 500 G AT
THREE HOSPITALS IN LIMA, ON SEPSIS PREVENTION*

ALUMNOS:

BRICEÑO BUSTIOS, JHAZMIN ANDREA
TEJADA PANDURO, GABRIELA SILVANA
TUTAYA EGÚSQUIZA, DELLANIRA PAMELA

ASESORES:

OCHOA WODELL, THERESA
CÁRCAMO CAVAGNARO, CÉSAR

2 018

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	5
MATERIALES Y MÉTODOS	7
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN	12
CONCLUSIONES	14
DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES	15
AGRADECIMIENTOS	15
BIBLIOGRAFIA	15

RESUMEN

Antecedentes: Estudios reportan una asociación entre la ingesta de leche materna en recién nacidos y la disminución de eventos de sepsis; sin embargo, no se ha desarrollado investigaciones en países con población similar a la nuestra.

Objetivo: Determinar la asociación entre el volumen de leche materna y el desarrollo de sepsis tardía en neonatos con peso < 1 500 g.

Material y métodos: Se realizó un análisis secundario, tipo caso-control en 154 neonatos <1 500 g, pareados por edad gestacional, peso al nacer y días de vida. El caso fue definido como el primer episodio de sepsis tardía probable o confirmada que inicia entre los días 6 y 30 de vida. Se calculó la ingesta de leche materna en los 3 días previos al evento, categorizada como <25, 25 a <50, 50 a <100 y ≥ 100 cc/kg/día, y se evaluó su efecto en sepsis.

Resultados: Se seleccionaron 41 casos y 113 controles, con una media de peso al nacer de 1172.5 ± 218.2 g, edad gestacional de 28.8 ± 2.0 . El 70.7% de los episodios de sepsis se dieron entre el día 6 y 15 de vida. Luego de ajustar por hospital y embarazo múltiple, no se encontró asociación entre ingesta de leche materna y sepsis.

Conclusiones: No se encontró un cambio en el riesgo de sepsis asociado al volumen de leche materna ingerido.

Palabras claves: lactancia materna, sepsis, pretérmino, recién nacidos.

**EFFECT OF HUMAN MILK IN PRETERM NEWBORNS WITH LESS THAN 1 500
G AT THREE HOSPITALS IN LIMA, ON SEPSIS PREVENTION**

ABSTRACT

Background: Studies report an association between human milk in newborns and reduced sepsis events; nevertheless, there are few publications in countries with subjects similar to ours.

Objectives: To determine the association between the volume of human milk intake and the occurrence of sepsis in newborns with a birth weight <1 500gr.

Methods: A case-control study with a secondary analysis was driven in 154 newborns with a birth weight < 1 500gr, pair-matched with gestational age, birth weight and days of life. A case was defined as the first episode of culture-confirmed and probable sepsis between 6 to 30 days of life. We calculated the mean intake of human milk, during 3 days before the event, divided in 4 categories, < 25, 25 a < 50, 50 a < 100 y ≥ 100 cc/kg/day and evaluated the effect on sepsis.

Results: 41 cases and 113 controls were selected with a mean birth weight of 1172.5 ± 218.23 gr and gestational age of 28.88 ± 2.01 . 70.7% of sepsis events occurred between day of life 6 and 15. After adjustment by hospital and multiple gestation, no association between human milk and sepsis was found.

Conclusions: There was no association between the risk of sepsis and human milk intake.

Key words: human milk, sepsis, preterm, newborn

INTRODUCCIÓN

Todos los años mueren 3.1 millones de recién nacidos en el mundo, con mayor incidencia en países del África Sub-sahariana y sur de Asia. (1) Entre las principales causas de mortalidad neonatal tenemos las complicaciones asociadas a la prematuridad, complicaciones asociadas al parto y las infecciones, las cuales representan hasta el 74% de todas las muertes en dicho periodo. (2–4) En el Perú, para el 2016, la mortalidad neonatal representó un 66.6% de la mortalidad en menores de 1 año. (5) El Ministerio de Salud del Perú considera que desde 1990 ésta ha tenido un descenso lento y además estancado hasta la actualidad; también señala que 42.7% de las muertes neonatales se dieron en menores de 1 500 gramos (g) y 69.2% en neonatos prematuros, 21.8% atribuidos a infecciones.(5) Específicamente la sepsis neonatal tiene una tasa de incidencia de 2.1/1 000 nacidos vivos y es responsable de un 8.7% de la mortalidad neonatal. (6)

Dicho problema es aún más prevalente en infantes de muy bajo peso al nacer y recién nacidos pretérmino. Esto se debe a que la inmunidad adaptativa de un recién nacido requiere 5 a 7 días para ser desarrollada, por lo que depende de su inmunidad innata como protección contra infecciones. En el caso de un neonato pretérmino, esta puede estar ausente o disminuida debido a factores como la ausencia o disminución de vórnix caseoso, falta de desarrollo del estrato córneo, inmadurez de células de reconocimiento de antígenos y disminución en la cantidad de inmunoglobulinas. (7)

Se ha reportado que la sepsis tardía, definida como aquella que se presenta luego de las 72 horas de vida, ocurre en aproximadamente el 12.2% de infantes de muy bajo peso al nacer. (8) Se reporta también que el peso al nacer y la edad gestacional están asociados a mayor

incidencia acumulada de sepsis tardía, ya que con un peso al nacer <750 g se encontró 43% de casos. (9,10)

Diversos estudios refuerzan el papel de la lactancia materna como intervención para reducir la morbilidad y mortalidad en neonatos pretérmino a través del desarrollo del sistema inmune del infante. Entre estos beneficios se encuentra la presencia de anticuerpos de la madre además de otros factores anti-inflamatorios e inmunomoduladores, como lactoferrina, lisozima, oligosacáridos, citoquinas, enzimas, factores de crecimiento y componentes celulares importantes en la defensa del huésped. (11) Se describe también beneficios de la leche materna (LM) sobre factores de crecimiento, eritropoyesis y neurodesarrollo, además de contener inmunoglobulinas (IgA, IgM, IgG) y mucinas que protegen contra infecciones. (12)

Según las políticas más recientes de la sección de Lactancia Materna de la Sociedad Americana de Pediatría, se recomienda que todos los recién nacidos pretérmino deberían recibir LM, ya que se ha reportado entre sus beneficios menor tasa de infecciones, sepsis tardía, retinopatía del prematuro, menos re-hospitalizaciones durante el primer año de vida y mejores resultados en el neurodesarrollo. (13)

Es por ello que múltiples estudios buscan identificar el efecto del consumo de LM sobre el desarrollo de sepsis. (14–16) Se reporta inicialmente que un consumo mínimo de 50 cc/kg/día hasta la cuarta semana de vida es necesario para disminuir la tasa de sepsis, (14) e incluso que a mayor dosis de leche materna se evidencia mayor reducción de la probabilidad de sepsis. (15) Asimismo, describen que un consumo de LM >50% de la ingesta enteral entre los 10 primeros días de vida, tiene un efecto protector sobre el desarrollo de sepsis. (16) Dichos estudios se llevan a cabo en países desarrollados (Estados Unidos y Países Bajos) donde la población es distinta a la nuestra, además de presentar inconsistencias en las

metodologías empleadas. Por otra parte, se realizó una búsqueda bibliográfica con el objetivo de encontrar publicaciones similares en Latinoamérica, sin embargo, no se encontró dicha información. Por lo ya planteado, nuestro estudio busca brindar datos respecto a la asociación de consumo de LM y sepsis neonatal en un escenario diferente a estudios previamente realizados, donde las condiciones y tasas de infecciones son diferentes a las de un país en vías de desarrollo.

El objetivo de este estudio es determinar la asociación entre el volumen de LM ingerida y el desarrollo de sepsis tardía en neonatos con peso <1 500 g. De manera secundaria también se desea describir el volumen ingerido de LM en neonatos con peso <1 500 g según el número de días de vida y según el hospital donde nacieron.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población

Se realizó un análisis secundario a partir de datos recolectados del estudio previo “Lactoferrina para prevención de sepsis neonatal” (NCT 01525316), el cual es un ensayo aleatorizado para evaluar el efecto de la lactoferrina bovina en la prevención de la sepsis neonatal tardía. Al no haberse encontrado durante la intervención un efecto significativo de la lactoferrina, todos los sujetos del estudio previo fueron elegibles para este estudio. El presente estudio es un caso-control pareado por edad gestacional, peso al nacer y días de vida.

Los criterios usados en el estudio madre para seleccionar su población incluyen neonatos con peso al nacer entre 500 y 2 000 g, neonatos nacidos en, o referidos a la Unidad de Cuidados Intensivos o Intermedios de neonatología de los hospitales participantes (Hospital Guillermo Almenara Irigoyen, Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, Hospital Nacional

Cayetano Heredia), en las primeras 72 horas de vida, y excluyen neonatos con problemas gastrointestinales subyacentes que impidan la vía oral, neonatos con condiciones subyacentes que afecten profundamente su crecimiento y desarrollo (anormalidades cromosomales, anomalías estructurales del cerebro y anormalidades congénitas severas) y neonatos que tienen una historia familiar de alergia a la leche de vaca. En nuestro estudio se incluyó sólo a los neonatos con un peso al nacer entre 500 a 1 500 g. Se excluyó a aquellos que hayan desarrollado sepsis anterior al sexto día de vida y a los neonatos que no tienen información sobre volumen de ingesta de leche materna para alguno de los 3 días previos al inicio de su primer episodio de sepsis, o en el caso de controles, los 3 días de vida correspondientes al caso pareado.

Se definió como caso a aquellos participantes que desarrollaron su primer episodio de sepsis tardía probable o confirmada (según definición en Anexo 1) a partir del sexto día de vida (equivalente a un mínimo de 3 días de seguimiento).

Se eligieron controles pareados a los casos según semanas de edad gestacional, categoría de peso al nacer (categorías de 200 g, desde 500 g hasta 1 500 g) y días de vida, que no hayan desarrollado sepsis tardía probable o confirmada hasta su último día de seguimiento. Cada neonato elegible fue seleccionado como control como máximo una vez. En algunos casos se incluyó más de un caso o más de un control en el mismo grupo de pareamiento.

La exposición principal, para los casos, fue el promedio de leche materna medida en centímetros cúbicos por kilogramo por día (cc/kg/día), ingerida los 3 días previos al desarrollo del evento. Como los controles fueron pareados por días de vida, en ellos se hizo un cálculo equivalente para los 3 días previos a los días de vida en los que el caso pareado inició el evento de sepsis. La ingesta promedio de leche materna en cc/kg/día se analizó en 4 categorías: <25, 25 a <50, 50 a <100 y ≥ 100 .

Para el desarrollo de los objetivos secundarios se empleó como variables el número de días de vida, el promedio de leche materna ingerida por día de vida expresado en cc/kg/día, días de vida, peso al nacer y hospital.

Análisis de datos, se empleó el paquete estadístico Stata v8.2 (licenciado a la Facultad de Salud Pública y Administración), y el programa Microsoft Visual FoxPro v7.0 para realizar el pareamiento. Para el cálculo de la ingesta de leche materna en cc/kg/día se usó mediciones diarias de peso. En aquellos días en los que no se determinó el peso del neonato se usó el peso más reciente. En caso de no contar con un peso previo desde el inicio del seguimiento, se imputó este valor usando el peso del día siguiente, y si este no estaba disponible, el peso del subsiguiente día.

Para evaluar la asociación entre ingesta de leche materna y desarrollo de sepsis se evaluó modelos bivariados y multivariados utilizando regresión logística condicional, controlando por grupo de pareamiento.

Se presentan frecuencias y porcentajes para variables categóricas. Para variables numéricas se presentan medias \pm desviación estándar.

Aspectos éticos, el protocolo del presente estudio fue aprobado por el comité de ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (Código de proyecto 66196), y cuenta con la autorización de los autores del estudio principal (“Lactoferrina para prevención de sepsis neonatal”, código SIDISI 57710), para el uso de los datos. Para protección de la identidad de los participantes solo se usó códigos, sin identificar al participante.

RESULTADOS

El estudio original enroló 414 neonatos, de los cuales 256 fueron menores de 1 500 g. De estos se excluyó 13 participantes que terminaron su seguimiento o desarrollaron sepsis antes del día 6 de vida. De los 243 restantes, 53 tuvieron un episodio de sepsis entre los días 6 y 30. Cinco de estos fueron excluidos por no contarse con los datos de ingesta de LM en los 3 días previos al inicio del episodio de sepsis. Se buscó controles pareados para los 48 neonatos restantes, y se logró encontrarlos en 41 de ellos, siendo la sepsis confirmada en 21 de estos casos y probable en los 20 restantes (Gráfica 1). Se identificó también 113 controles pareados por edad gestacional, peso al nacer y días de vida. Los grupos de pareamiento estuvieron conformados por entre 1 y 2 casos y entre 1 y 9 controles, para un total de 38 grupos. Los datos de peso diario imputados corresponden al 5.9% del total de los datos.

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron una edad gestacional promedio de 28.8 ± 2.0 semanas (rango 24 - 32 semanas) y el peso al nacer promedio de $1\,172.5 \pm 218.2$ g (rango 570 - 1 486 g). Se evidenció que hay mayor cantidad de controles en la categoría de mayor peso al nacer, mientras que el 36.6% de los casos pertenecen a la categoría de 901 a 1 100 g (Tabla 1). La mayoría (63.4%) de los casos provienen del hospital 1. Asimismo, el 70.7% (29/41) de los eventos de sepsis se presentaron entre el día 6 y 15 de vida. Además, el 83.8% (129/154) de los neonatos incluidos en la población han presentado un consumo promedio de leche materna de al menos 1cc/kg por día de vida entre los días 6 y 30. Es importante señalar que la mayor parte de los controles incluidos en nuestro estudio (55.7%) fueron aquellos que habían recibido lactoferrina en el estudio madre. Por otro lado, se calculó el promedio de los días de ventilación mecánica hasta el mismo día del desarrollo del evento, donde se observa que los casos permanecieron más tiempo bajo el efecto de dicha variable, con un rango de 0 a 27 días. Asimismo se realizó un cálculo similar para el uso de catéter venoso central, que

también incluyó catéter “PICC” y catéter umbilical, y se obtuvo que ambos grupos usaron dicho implemento durante una similar cantidad de días.

El volumen promedio de LM ingerida por día de vida desde el día 6 al 30 (Gráfica 2) fue de 63.6 ± 21.9 , mostrando un incremento progresivo con la edad, llegando a un consumo máximo de 94.3 cc/kg para el día 28 de vida. Al categorizar la ingesta de LM por hospital (Gráfica 3), se observa menor ingesta de LM en el hospital 1, donde el consumo promedio diario de LM no llega a sobrepasar los 40 cc/kg/día.

La regresión logística condicional muestra que si bien hay mayores odds de sepsis en la categoría $25 - <50$ cc/kg/día, y menores odds en las categorías de ingesta superiores, estas diferencias no son estadísticamente significativas ($p=0.524$, 0.593 y 0.212 respectivamente, Tabla 2).

Para dicha variable, se realizó un ajuste por hospital, embarazo múltiple y lactoferrina ya que estos se presentaron como factores de protección para el desarrollo de sepsis (Tabla 2), luego de realizar dicho ajuste, los resultados fueron similares.

Cabe notar que los neonatos de los hospitales 2 y 3 tienen significativamente menos riesgo de realizar sepsis, ya sea en el análisis crudo como en el ajustado. De manera similar, la presencia de embarazo múltiple se asoció a un menor riesgo de sepsis incluso luego de ajustar por hospital e ingesta de LM. No se encontró asociación entre sexo y el riesgo de desarrollar sepsis en nuestro estudio.

Como análisis secundario, para comparar nuestros resultados a los existentes en la literatura (14,15), se realizó un análisis considerando como exposición el promedio de consumo de LM del día de vida 6 al 30 (Tabla 3). El consumo de más de 50 cc/kg/día de LM es un factor de

protección para sepsis incluso luego de ajustar por hospital y embarazo múltiple (OR: 0.18, IC 95%: 0.03 – 0.88).

DISCUSIÓN

El presente estudio no encontró asociación entre el desarrollo de sepsis confirmada o probable y la lactancia materna recibida 3 días antes de haber presentado el evento, en neonatos menores de 1 500 g en 3 hospitales de Lima. Sin embargo, en la categoría de >50 cc/kg/día se encontró un OR de 0.57 lo que nos podría indicar un probable efecto, el cual sería modesto. Asimismo, en la categoría de ≥ 100 cc/kg/día el efecto es aparentemente mayor, lo cual podría ser por el pequeño tamaño muestral. Es importante recalcar que estos resultados podrían haber sido afectados por una distribución poco homogénea entre los grupos de casos y controles.

Dentro de la literatura se encontró el estudio de Patel et al (15), el cual buscó la asociación de la leche materna con eventos de sepsis y la disminución de costos en salud en infantes de $<1\ 500$ g y < 35 semanas de vida, el cual fue realizado en Estados Unidos. En este estudio los autores diseñaron una variable que proporcionó el promedio de LM entre los días de vida 1 al 28, dividido en 3 categorías (<25 cc/kg/ día, 25 a 49.99 cc/kg/ día y ≥ 50 cc/kg/ día); su enrolamiento incluyó a 175 neonatos. Ellos calcularon la probabilidad de desarrollo del evento dentro de los 28 días de seguimiento, obteniendo como factor protector a la LM en todas las categorías de ingesta.

Otro estudio realizado por Furman et al (14), llevado a cabo en Ohio, incluyó una población total de 119 neonatos de muy bajo peso al nacer que fueron expuestos a 3 categorías de ingesta de leche materna (1 - 24 cc/kg, 25 - 49 cc/kg y ≥ 50 cc/kg). Se realizó evaluaciones a las 2, 4 y 6 semanas encontrando diferencias significativas a las 4 semanas de seguimiento para un consumo de LM mayor de 50 cc/kg. Una limitación de dicho estudio, mencionado

por los autores, fue el poco número de niños en la población de mayor consumo de LM (≥ 50 cc/kg). Además, no especifican si los neonatos que presentan el evento continuaron en el seguimiento posterior.

La diferencia entre nuestros resultados y los encontrados en los dos estudios publicados radica en que sólo nuestro estudio excluyó como exposición toda ingesta de leche materna posterior al inicio de los episodios de sepsis. Nuestro análisis secundario confirma esta hipótesis: la inclusión de la exposición posterior al efecto resulta en una asociación estadísticamente significativa. Esta asociación sería consecuencia de una causalidad inversa, es decir el episodio de sepsis (que inicia antes) sería la causa de una menor ingesta de leche materna (que ocurre después).

La exposición planteada en nuestro estudio fue de 3 días de ingesta de LM previos al evento, ya que según Lee et al (17) la LM contiene elevadas cantidades de componentes (sIgA y lactoferrina), los cuales se asocian fuertemente a la prevención de sepsis. Los autores refieren que dichos componentes tienen una vida media de 3 a 6 días y que aún siguen presentes en la LM madura. Además, en los neonatos prematuros existe una mayor captación de éstos a través de la mucosa intestinal neonatal, para el desarrollo de inmunidad y un mecanismo de defensa contra infecciones. Por ello nuestro estudio buscó evaluar estos 3 días previos al evento, tratando de mantenernos dentro del tiempo de vida media de los componentes mencionados.

Dentro del análisis secundario, se observó que los patrones de consumo de lactancia materna varían en cada hospital, aumentando progresivamente el volumen de ingesta de lactancia materna según el día de vida. Sin embargo, solo dos de los hospitales llegan a superar el valor de 120 cc/kg/día pasados los 28 días de vida, lo cual según la literatura es el volumen óptimo de ingesta enteral de leche para un recién nacido pretérmino a partir de la primera semana de

vida. (18) Esto se puede explicar ya que solo se presenta el volumen de leche materna ingerida, mientras que la dieta del pretérmino es complementada según los requerimientos nutricionales. Además, los neonatos del hospital donde ellos recibieron menor cantidad de leche materna tienen un riesgo significativamente mayor de desarrollar sepsis.

De nuestra población de estudio el 25.9% fueron embarazos múltiples. Durante el análisis de las variables se evidenció que el embarazo múltiple es un factor protector para el desarrollo de sepsis. Ello difiere de la literatura (19) donde se reporta que los embarazos gemelares presentan mayor frecuencia de sepsis.

La principal fortaleza del estudio es la metodología realizada, siendo este un caso control pareado por edad gestacional, peso al nacer y días de vida, donde se tomó en cuenta como exposición al volumen de leche ingerida sólo antes de ocurrido el evento, en comparación con otros estudios donde usan el volumen de leche ingerido antes y después del evento, lo que podría sesgar los resultados.

Sin embargo, se debe considerar también algunas limitaciones como el no contar con el volumen de lactancia materna directa ya que no fue cuantificado. Adicionalmente, el uso de regresión logística condicional controlando por grupo de pareamiento impidió el ajuste por mediciones correlacionadas que corresponde a embarazos gemelares. La exclusión de gemelares habría resultado en una reducción importante del tamaño de muestra (7 casos y 33 controles).

CONCLUSIONES

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el volumen diario de ingesta de leche materna en los tres días previos al evento y el riesgo de sepsis en neonatos con peso al nacer <1 500 gr.

Más allá de los resultados de este estudio, por sus múltiples beneficios, la lactancia materna sigue siendo el mejor alimento para el recién nacido. Se sugiere adicionalmente una revisión de los procedimientos y condiciones de los hospitales participantes, para determinar las causas de las diferencias observadas, tanto en ingesta de leche materna, así como en incidencia de sepsis neonatal tardía. Finalmente se recomienda replicar estudios como éste restringiendo la exposición al periodo previo al evento de sepsis, para clarificar el efecto de la leche materna en sepsis.

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declararan no tener conflictos de intereses para la realización del presente estudio.

AGRADECIMIENTOS

Se agradece al grupo de investigación NEOLACTO por permitirnos usar su base de datos, a los participantes en el estudio y a sus madres.

BIBLIOGRAFIA

1. Bhutta ZA, Black RE. Global Maternal, Newborn, and Child Health — So Near and Yet So Far. *N Engl J Med*. 2013;369(23):2226-35.
2. Liu L, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012;379(9832):2151-61.
3. Faneite P, Rodríguez F, Rivera C, Faneite J, Duque J. Estado neonatal en prematuridad: 2005-2007. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 2008;68(4):222-7.
4. United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Levels & Trends in Child Mortality: Report 2017, Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation [Internet]. 2017. Disponible en: https://www.unicef.org/publications/files/Child_Mortality_Report_2017.pdf
5. Avila J. Vigilancia epidemiológica de la Mortalidad fetal y neonatal nacional en el Perú año 2016 (SE 1- 29). *Boletín Epidemiol Peru SE* 31. 2016;25(31):678 –683.

6. MINSA. Guía Práctica Clínica para la atención del recién nacido con sepsis. 2007;
7. Wynn JL, Levy O. Role of innate host defenses in susceptibility to early-onset neonatal sepsis. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):307-37.
8. Hornik CP, Fort P, Clark RH, Watt K, Benjamin DK, Smith PB, et al. Early and Late Onset Sepsis in Very-Low-Birth-Weight Infants from a Large Group of Neonatal Intensive Care Units. *Early Hum Dev.* 2012;88(Suppl 2):S69-74.
9. Downey LC, Smith PB, Benjamin DK. Risk Factors and Prevention of Late Onset Sepsis in Premature Infants. *Early Hum Dev.* 2010;86(Suppl 1):7-12.
10. Perlman SE, Saiman L, Larson EL. Risk factors for late-onset health care-associated bloodstream infections in patients in neonatal intensive care units. *Am J Infect Control.* 2007;35(3):177-82.
11. Contreras-Lemus J, Flores-Huerta S, Cisneros-Silva I, Orozco-Vigueras H, Hernández-Gutiérrez J, Fernández-Morales J, et al. [Morbidity reduction in preterm newborns fed with milk of their own mothers]. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 1992;49(10):671-7.
12. Ballard O, Morrow AL. Human Milk Composition: Nutrients and Bioactive Factors. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):49-74.
13. Underwood MA. Human milk for the premature infant. *Pediatr Clin North Am.* 2013;60(1):189-207.
14. Furman L, Taylor G, Minich N, Hack M. The Effect of Maternal Milk on Neonatal Morbidity of Very Low-Birth-Weight Infants | *Neonatology.* *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2003;157(1):66-71.
15. Patel AL, Johnson TJ, Engstrom JL, Fogg LF, Jegier BJ, Bigger HR, et al. Impact of Early Human Milk on Sepsis and Health Care Costs in Very Low Birth Weight Infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2013;33(7):514-9.
16. Corpeleijn WE, Kouwenhoven SMP, Paap MC, van Vliet I, Scheerder I, Muizer Y, et al. Intake of own mother's milk during the first days of life is associated with decreased morbidity and mortality in very low birth weight infants during the first 60 days of life. *Neonatology.* 2012;102(4):276-81.
17. Lee J, Kim H-S, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim E-K, et al. Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: An RCT. *Pediatrics.* 2015;135(2):e357-66.
18. Grupo de Nutricion de la SENEo. Nutricion enteral y parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso. 2013;1:84.
19. Chaudhary S, Singh RR, Shah GS, Agrawal J, Kafle S, Shah L. Outcome of Twin Deliveries at a Tertiary Care Centre of Eastern Nepal. *J Nepal Health Res Council.* 2016;14(33):128-31.

20. Haque KN. Definitions of bloodstream infection in the newborn. *Pediatr Crit Care Med J Soc Crit Care Med World Fed Pediatr Intensive Crit Care Soc.* 2005;6(3 Suppl):S45-49.
21. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-Onset Sepsis in Very Low Birth Weight Neonates: The Experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110(2):285-91.

Tabla 1. Características de los neonatos en los casos y controles.

Características	Control (n=113)	Caso (n=41)
Peso al nacer en gramos, media \pm DS*	1 200.1 \pm 210.9	1 096.3 \pm 222.3
Peso al nacer en categorías n (%)		
501 - 700 g	2 (1.8)	2 (4.9)
701 - 900 g	9 (7.9)	4 (9.8)
901 - 1100 g	21 (18.6)	15 (36.6)
1101 - 1300 g	32 (28.3)	11 (26.8)
1301 - 1500 g	49 (43.4)	9 (21.9)
Edad gestacional en semanas, media \pm DS*	29 \pm 1.9	28.2 \pm 2.1
Edad materna en años, media \pm DS	30.4 \pm 6.1	28.3 \pm 7.5
Embarazo múltiple, n (%)	33 (29.2)	7 (17.1)
Parto abdominal, n (%)	83 (73.5)	38 (92.7)
Sexo Masculino, n (%)	63 (55.7)	20 (48.8)
Lactoferrina, n (%)	63 (55.7)	14 (34.1)
Ventilación mecánica, n (%)	39 (34.5)	31 (75.6)
Días de ventilación mecánica, media \pm DS*	1.4 \pm 2.6	4.5 \pm 5.1
Catéter venoso central ⁺ , n (%)	100 (88.5)	40 (97.6)
Días con catéter venoso central, media \pm DS*	9.1 \pm 6.6	10.7 \pm 7.5
Hospital, n (%)		
Hospital 1	22 (19.5)	26 (63.4)
Hospital 2	23 (20.4)	9 (21.9)
Hospital 3	68 (60.2)	6 (14.6)

*DS = Desviación estándar

⁺Catéter venoso central= Cateter venoso central, catéter umbilical, catéter PICC.

Tabla 2. Asociación entre consumo de leche materna y sepsis.

Variables	Crudo			Ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Promedio de volumen de LM (cc/kg/día)*						
0 - <25	Ref.			Ref.		
25 - <50	1.42	0.47-4.23	0.524	1.10	0.14-8.42	0.920
50 - <100	0.88	0.23-3.29	0.593	0.57	0.09-3.51	0.549
≥ 100	0.19	0.02-1.67	0.212	0.13	0.01-2.78	0.196
Hospitales						
Hospital 1	Ref.			Ref.		
Hospital 2	0.29	0.09-0.95	0.041	0.36	0.09-1.51	0.165
Hospital 3	0.05	0.01-0.20	<0.001	0.03	0.01-0.16	<0.001
Sexo masculino	0.91	0.42-1.95	0.909			
Lactoferrina	0.41	0.19-0.90	0.025	0.25	0.08-0.84	0.026
Embarazo múltiple	0.25	0.06-0.92	0.038	0.05	0.01-0.40	0.005

*Se realizó el cálculo del promedio de volumen de LM de los 3 días previos al inicio de sepsis

Tabla 3. Asociación entre consumo de leche materna y sepsis (día 6 al 30)

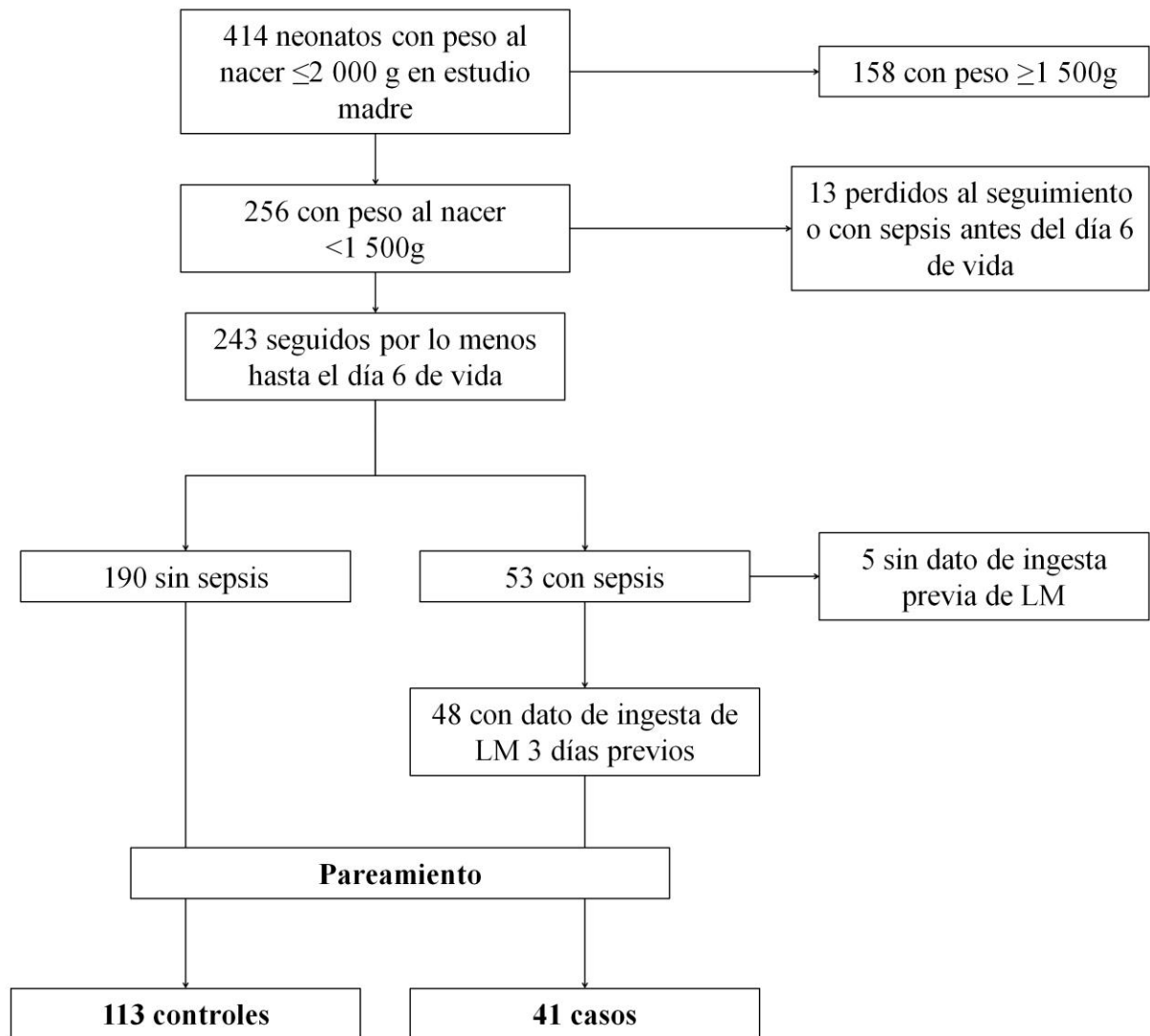
Variables	Crudo			Ajustado		
	OR	IC 95%	p	OR	IC 95%	p
Promedio de volumen de LM (cc/kg/día)*						
0 - <25	Ref.			Ref		
25 - <50	0.70	0.27-1.83	0.467	1.53	0.43-5.36	0.509
≥ 50	0.05	0.01-0.21	<0.001	0.18	0.03-0.88	0.034
Hospitales						
Hospital 1	Ref.			Ref.		
Hospital 2	0.29	0.08-0.95	0.041	0.41	0.09-1.79	0.235
Hospital 3	0.05	0.01-0.19	<0.001	0.06	0.01-0.36	0.002
Embarazo múltiple	0.25	0.06-0.92	0.038	0.12	0.02-0.67	0.016

*Se realizó el cálculo del promedio de volumen de LM ingerido entre los días 6 y 30 de vida.

Tabla 4. Síntomas y signos clínicos de infección en recién nacidos (Modificado de Haque KN, 2005)

Variable clínica	Inestabilidad de temperatura
	Frecuencia cardíaca > 1DS por encima de lo normal para la edad (≥ 180 latidos/min, ≤ 100 latidos/min)
	Frecuencia respiratoria (>60 respiraciones/min) más quejido o desaturación
	Letargia o alteración del estado mental
	Intolerancia a la glucosa (glucosa en sangre > 10mmol/L)
	Intolerancia alimentaria
Variable hemodinámica	Presión arterial 2DS por debajo de lo normal para la edad
	Presión sistólica < 50mm Hg (recién nacido día 1)
	Presión sistólica < 65mm Hg (infantes ≤ 1 mes)
Variable de perfusión tisular	Llenado capilar > 3 segundos
	Lactato en plasma > 3 mmol/L
Variable inflamatoria	Leucocitosis (Leucocitos > 34,000 x 10 ⁹ /L)
	Leucopenia (Leucocitos < 5,000 x 10 ⁹ /L)
	Neutrófilos inmaduros > 10%
	Tasa de neutrófilos inmaduros/totales > 0.2
	Trombocitopenia < 100,000 x 10 ⁹ /L
	Proteína C-reactiva (PCR) >10 mg/dL o >2DS por encima del valor normal
	Procalcitonina > 8.1 mg/dL o 2DS por encima del valor normal

DS: desviación estándar.



Gráfica 1. Flujo de selección de casos y controles

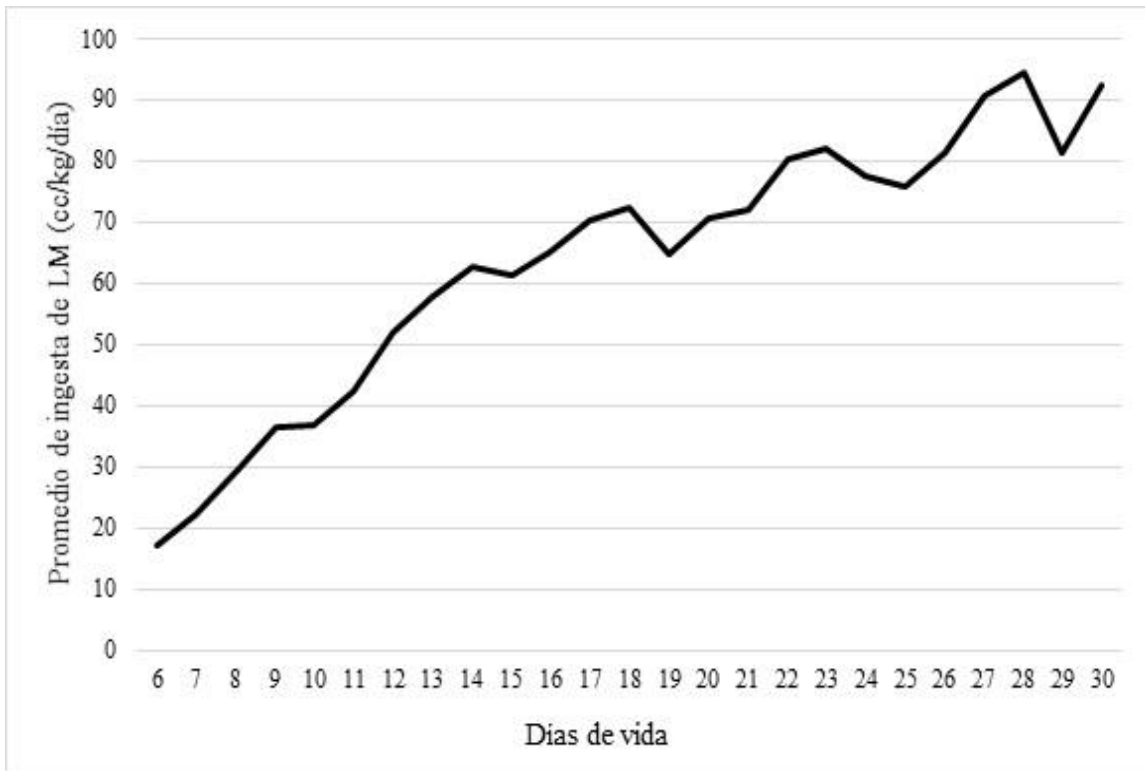


Gráfico 2. Consumo diario de leche materna en cc/kg según día de vida



Gráfica 3. Consumo diario de leche materna en cc/kg según día de vida y hospital

ANEXOS

Anexo 1: Definiciones de sepsis tardía confirmada y probable usadas en este estudio

Sepsis tardía confirmada: uno o más cultivos de sangre y/o cultivos de líquido cefalorraquídeo positivos obtenidos después de las 72 horas de vida, en presencia de síntomas y signos clínicos de infección. (Tabla 4) (20) Cultivos de sangre que contengan *Corynebacterium*, *Propionibacterium*, *Penicillium* o *Diphtheroides*, serán considerados contaminantes y serán excluidos al menos que se aíslen en múltiples oportunidades. Cultivos de sangre positivo a *Staphylococcus coagulasa negativo* (CONS) serán considerados como una infección confirmada si hay 2 cultivos de sangre positivos separados uno del otro por 2 días o 1 cultivo de sangre positivo y elevación de la proteína C-reactiva (PCR) > 1 en un lapso de 2 días del cultivo de sangre. (21)

Sepsis probable: Presencia de síntomas y signos clínicos de infección (Tabla 4) y al menos 2 resultados anormales de laboratorio con cultivos de sangre negativos. (20) Cultivos de sangre positivo a *Staphylococcus coagulasa negativo* (CONS) serán considerados como una infección probable si hay 1 cultivo de sangre positivo y tratamiento con vancomicina, oxacilina u otros agentes semisintéticos antiestafilococo por 7 días o más. (21)