Uso de calostro como terapia inmunológica en recién nacidos prematuros. Parte II

Use of colostrum as immunological therapy in preterm infants. Part II

Lic. María Cristina Malerba°

RESUMEN

La primera parte de este artículo fue publicada en el N° 25 de Enfermería Neonatal, y en ella se abordaron los aspectos vinculados a la inmunología de la leche humana (LH), siendo esta una cuestión crucial que fundamenta la elección de la misma como primera opción alimentaria tanto para neonatos de término como de pretérmino. Se detallaron los mecanismos de transferencia de los factores inmunológicos y la acción de los mismos en la microbiota. En esta segunda parte se presenta una estrategia innovadora en la optimización del uso de la LH, como es la topicación de la orofaringe con calostro.

Palabras clave: *leche humana, inmunidad adquirida de la madre, microbiota, calostro, administración orofaríngea.*

ABSTRACT

The first part of this article was published in the N° 25 of Enfermería Neonatal, and it addressed the aspects related to the immunology of human milk (HM), this being a crucial question that grounds its choice as the first food option for both term and preterm infants. The mechanisms of transfer of immunological factors and the action of them in the microbiota were detailed. In this second part we present an innovative strategy in the optimization of the use of HM, such as the topication of the oropharynx with colostrum.

Key words: *human milk, maternally adquired immunity, microbiota, colostrum, oropharyngeal administration*.

Estado de la investigación sobre la topicación de la orofaringe con LH

La administración de calostro por vía orofaríngea en RN de riesgo, ha sido motivo de diversas investigaciones en los últimos años, por su potencial efecto en el desarrollo inmune. Se considera especialmente útil en los RN que no son alimentados por vía oral ni por succión. La alimentación trófica y luego la progresión en la alimentación enteral, se hace a través de una sonda que saltea la boca, la faringe y el esófago, cuya mucosa se ve privada de los beneficios inmunológicos del calostro.

Varios estudios[1-6] afirman que la absorción del calostro a nivel orofaríngeo, podría mejorar la función del sistema inmune a través del estímulo del tejido linfoide asociado a las mucosas, proporcionando una barrera de protección local y beneficios a nivel sistémico.

En 2009, Rodríguez y Meier,[7] enfermeras neonatales que se han dedicado a la investigación sobre el uso de LH en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN), publicaron un interesante artículo; este fue el marco teórico inicial para estudios que comenzaron a publicarse al año siguiente.

Rodríguez y col., han avanzado en esta línea de investigación y publicado sus trabajos en 2010 y en 2011. Actualmente está en curso un estudio de dichos autores al respecto.

En una búsqueda sistemática de la evidencia, se han encontrado al menos 15 trabajos publicados que reportan investigaciones de mayor o menor

° Licenciada en Enfermería. Miembro del Comité Ejecutivo de la Revista Enfermería Neonatal.

Correspondencia: Lic. María Cristina Malerba. Correo elelctrónico: crismalerba@gmail.com

Recibido: agosto de 2017. Aceptado: 5 de febrero de 2018.

envergadura desde 2010. Si bien se observan coincidencias en los hallazgos, los protocolos de intervención para la administración de calostro son muy variables. A fin de facilitar la lectura se han seleccionado los estudios más relevantes y se presentan las principales conclusiones en la *Tabla 1*.

Tabla 1: Resumen de los estudios sobre el uso de calostro por vía orofaríngea en recién nacidos prematuros

• **Estudio. 2010**. Rodríguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L.[8]
Objetivos. Determinar la seguridad de la administración orofaríngea del calostro de la madre a los RNPT en los primeros días de vida. Investigar la concentración de IgA secretora y lactoferrina en las secreciones de aspirado traqueal y orina de los RN.
Diseño/Tamaño de la muestra. Cuasi experimental en un grupo único en RN <1000 g; <28 semanas de gestación. N= 5 RNPT. Promedio de peso de 675 g y de EG 25,5 semanas.
Intervención. Se administró 0,2 ml de calostro en la orofaringe cada 2 h durante 48 h, desde las 48 h de vida. Las concentraciones de IgA y lactoferrina se midieron en los aspirados traqueales y la orina de cada RN al inicio del estudio, al finalizar la intervención y 2 semanas después.
Resultados. Primer estudio. Muestra gran variación en las concentraciones de IgA secretora y lactoferrina en orina y aspirados traqueales entre los 5 lactantes.Todos los RN comenzaron a succionar el tubo endotraqueal durante la administración de gotas de calostro. La saturación de oxígeno permaneció estable o aumentó ligeramente durante cada una de las sesiones. No hubo efectos adversos.

• **Estudio. 2015.** Rodríguez NA, Vento M, Claud E, y col.[4]
Objetivos. Evaluar la seguridad y eficacia de la administración orofaríngea de LM para reducir la ECN, sepsis tardía y muerte.
Diseño/Tamaño de la muestra. Ensayo clínico aleatorizado, prospectivo, doble ciego, controlado, de 5 años de duración, multicéntrico (5 Unidades). Finalizará en 2018 con una muestra de 620 RNPT.
Intervención. Grupo A: 0,2 ml de LM en orofaringe cada 2 h, durante 48 h y luego un período de tratamiento prolongado de 0,2 ml cada 3 h hasta las 32 semanas de edad corregida. Grupo B: placebo, misma dosis y mismo protocolo. Las muestras de la LM y de la orina de los RN se recogen al inicio del estudio y dentro de las 6 h siguientes a la finalización del período de tratamiento inicial y del período de tratamiento extendido. Se recoge una muestra de orina a los 7 días de vida. Se recolectan muestras de leche, mucosa bucal y heces en el momento de la primera deposición, a las 2 semanas de vida y a las 32 semanas de edad corregida.
Resultados. Finalizará en 2018.

• **Estudio. 2016.** Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, et al.[3]
Objetivos. Determinar si la administración de calostro materno en la cavidad oral en los primeros días de vida altera la microbiota bucal en comparación con los RN control.
Diseño/Tamaño de la muestra. Estudio piloto. Muestra: 12 RNPT asignados aleatoriamente en 2 grupos.
Intervención. Grupo A: recibe calostro de sus madres directamente en la boca cada 2 h durante 48 h. Grupo B: atención estándar. Se analizó la microbiota oral al inicio, 48 y 96 h más tarde.
Resultados. La microbiota oral cambió notablemente durante el período de 96 h en todos los RN. Los patrones de colonización difirieron entre los grupos con *Planococca ceae*, la familia dominante a las 48 y 96 h en el grupo calostro, y *Moraxellaceae* y *Staphylococcaceae* las familias dominantes a las 48 y 96 h, respectivamente, en el grupo de control.

• **Estudio. 2016.** Martín Álvarez E, Jiménez Cabanillas MV, Peña Caballero M, y col.[2]
Objetivos. Evaluar los efectos de la administración de calostro orofaríngeo, durante los primeros 15 días posnatales, sobre los niveles de IgA sérica en RNPTBP durante el primer mes de vida.
Diseño/Tamaño de la muestra. Estudio prospectivo, de intervención no aleatorizado con grupo control, en el que se incluyeron 38 RN con ≤32^{+6} semanas de gestación y/o <1500 g de peso al nacimiento.
Intervención. Los RN recibieron 0,2 ml de calostro de su madre cada 4 h, desde las primeras 24 h de vida hasta el 15° día postnatal. Se midieron los niveles de IgA en la sangre al nacimiento, 3°, 15º y 30° días de vida. Se registraron datos perinatales al nacimiento y durante el periodo de seguimiento.
Resultados. Es el primer estudio que determinó IgA en sangre y no en secreciones ni orina. La IgA sérica aumentó

(continúa en página siguiente)

de forma significativa en el grupo intervención. Al mes de vida, los niveles de IgA sérica fueron significativamente mayores en el grupo intervención que en el grupo control (p: 0,026).

• **Estudio. 2013.** Seigel JK, Smith PB, Ashley PL, et al.[9]
Objetivos. Determinar el impacto clínico de la implementación de un protocolo universal de calostro orofaríngeo en la reducción de complicaciones neonatales infecciosas en RNPTBP internados en la UCIN del Duke University Medical Center, Durham, North Carolina, EE. UU.
Diseño/Tamaño de la muestra. Estudio de cohortes retrospectivo de RNPT nacidos en una sola Unidad, de enero de 2007 a septiembre de 2011. En noviembre de 2010, se inició un protocolo de administración de calostro para RN sin alimentación enteral cuyas madres se extraían LM. Muestra= 369 RN.
Intervención. Los RNPTBP recibieron 0,1 ml de calostro fresco en cada mejilla cada 4 h durante 5 días, comenzando en las primeras 48 h postnatales. Se evaluaron datos demográficos, diagnósticos, alimentación, historia y mortalidad, presencia de ECN clínica, ECN quirúrgica y perforación espontánea.
Resultados. De los 369 RN incluidos, 280 (76%) nacieron antes del protocolo y 89 (24%) nacieron después. La mortalidad y los porcentajes de lactantes con ECN quirúrgica y perforaciones espontáneas fueron estadísticamente similares entre los grupos. El grupo calostro tuvo un peso promedio de 1666 g (1399-1940) a las 36 semanas frente a 1380 g (1190-1650) para el grupo control (p: <0,001). En un análisis multivariable con el peso al nacer como covariable, el peso a las 36 semanas fue significativamente mayor (37 g; p <0.01).

• **Estudio. 2015.** Lee J, Kim HS, Jung YH, et al.[10]
Objetivos. Determinar los efectos inmunológicos de la administración de calostro orofaríngeo en RN extremadamente prematuros.
Diseño/Tamaño de la muestra. Ensayo doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo. Muestra: 48 RN prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación.
Intervención. Los RN recibieron 0,2 ml de calostro de sus madres o agua estéril por vía orofaríngea cada 3 h durante 3 días a partir de 48 a 96 h de vida. Se midieron las concentraciones de IgA secretora, lactoferrina y varias sustancias inmunes en orina y saliva durante las primeras 24 h de vida y a los 8 y 15 días. Se recolectaron datos clínicos durante la hospitalización.
Resultados. Los niveles urinarios de Ig A secretora a la semana y 2 semanas, y lactoferrina a la semana 1 fueron significativamente más altos en el grupo calostro. Orina: el nivel de interleucina-1b fue significativamente menor en el grupo calostro a las 2 semanas. Factor de crecimiento transformador salival- e interleucina fueron significativamente menores a las 2 semanas en el grupo calostro. Se observó una reducción significativa en la incidencia de sepsis clínica en el grupo calostro (50% vs. 92%; p: 0,003).

• **Estudio. 2013.** Thibeau S, Boudreaux C.[11]
Objetivos. Explorar el uso de LM propia (calostro, leche de transición y leche madura) como cuidado bucal en la neumonía asociada a ventilador. Prevención en neonatos prematuros con ventilación mecánica con un peso < 1500 g.
Diseño/Tamaño de la muestra. Diseño: descriptivo retrospectivo. Muestra: 138 RNPTBP ventilados mecánicamente con peso ≤1500 g ingresados en una UCIN entre el 1 de enero de 2006 y el 31 de diciembre de 2009.
Intervención. Se usó leche propia de las madres como cuidado bucal en la prevención de la neumonía asociada a ARM. Primero se realizó una succión oral suave. Luego del lavado de manos se colocaron puntas estériles de 2 hisopos de algodón en la LM. Con guantes se insertó suavemente un hisopo en un lado de la boca del bebé para limpiar la mejilla y los labios. Luego se repitió con el segundo hisopo en la mejilla opuesta. Esto se realizó cada 4 h por período de 24 h hasta que el bebé comenzó a alimentarse por succión. El grupo control recibió cuidado oral con agua estéril. Se cultivaron aspirados traqueales y sangre.
Resultados. Los beneficios del consumo de leche propia de la madre para mejorar los resultados, no fueron significativos en una menor incidencia de neumonía asociada a ARM, a pesar de que hubo menos cultivos positivos de secreciones.

RN: recién nacido; RNPT: recién nacido pretérmino; RNPTBP: recién nacido pretérmino de bajo peso;
IgA: inmunoglubulina A; LM: leche materna; ECN: enterocolitis necrotizante;
UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales; ARM: asistencia respiratoria mecánica.

Todos los estudios mencionados afirman que el calostro materno contiene factores estimulantes del sistema inmune, que son insuficientes en un RNPTBP, y que cuando se administra en la orofaringe, se reduce también el tiempo hasta alcanzar la nutrición enteral total.[2,5] Cuando la administración de calostro en la orofaringe se combina con alimentación enteral por sonda, el beneficio es mayor.

En general los estudios citados se efectuaron en poblaciones de RN prematuros pequeños. Han comparado a los grupos que recibieron calostro por vía orofaríngea con los que recibieron placebo. Se ha estudiado IgA en orina, en secreciones de aspirado traqueal y sólo uno de los trabajos reporta el análisis sérico de la IgA.[2] Lee y col.[9] midieron las concentraciones de IgA secretora, lactoferrina y varias sustancias inmunes, en orina y saliva.

Tres estudios, mantienen el protocolo más allá de los primeras 48 h de vida. Martín Álvarez y col.[2] hasta los 30 días. El estudio Rodríguez y col., mantiene la administración de calostro hasta las 32 semanas de edad gestacional[4] y Thibeau[11] la propone hasta que el RN comience a alimentarse por succión. Estos últimos autores, realizaron hisopados con calostro en la mucosa oral de los RN ventilados y posteriormente cultivaron aspirados traqueales y sangre. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los cultivos de aspirados traqueales y de sangre entre los 2 grupos.

Los trabajos referidos coinciden en que se trata de una práctica económica, segura, carente de riesgos y sin efectos adversos.

Importancia del contacto piel a piel en el desarrollo de la inmunidad del RN prematuro

La evidencia sobre la importancia del calostro como primera alimentación tiene muchas implicancias en la UCIN, especialmente para los RN extremadamente prematuros, que no estuvieron expuestos a los factores de crecimiento del líquido amniótico durante el último trimestre, etapa en que el feto traga aproximadamente 750 ml de líquido amniótico por día. Una variedad de factores de crecimiento en el líquido amniótico ingerido duplica el peso de la mucosa intestinal durante este tiempo. El calostro, con un perfil de factores de crecimiento, componentes antiinflamatorios y antiinfecciosos similares al líquido amniótico, es el nutriente que facilita la transición de la nutrición intrauterina a la extrauterina en los mamíferos. Para los RN extremadamente prematuros, la administración temprana de calostro ayuda a compensar el período acortado de ingestión de líquido amniótico en el útero. Las alimentaciones iniciales con calostro estimulan un crecimiento rápido en el área superficial de la mucosa intestinal, facilitan la endocitosis de proteínas e inducen muchas enzimas digestivas. Si se administra por vía orofaríngea, todos estos beneficios se extienden a la mucosa oral y digestiva alta.[12] Hay una relación inversa entre la duración de la gestación y la concentración de los agentes de defensa en el calostro materno.

En los primeros días después del nacimiento, cuando el epitelio mamario está abierto, se produce la transferencia de anticuerpos de alto peso molecular, factores de crecimiento y otros componentes protectores hacia el calostro. A su vez, cuando se administra el calostro al RNPT, los componentes protectores de alto peso molecular del calostro, pueden pasar a través de las vías paracelulares abiertas en el tracto gastrointestinal del RN. Por lo tanto, el contacto piel a piel (COPAP) entre la madre y el RNPT parece crucial para que la leche materna contenga los anticuerpos específicos a los patógenos propios del ambiente de la UCIN en que se encuentra expuesto su hijo.

Hurst y col.,[13] en 1997, midiendo los volúmenes medios de leche de 24 horas a las 2, 3 y 4 semanas después del parto de madres de RNPT reportaron que se observó un considerable incremento del volumen de leche producida por las madres que realizaron COPAP con sus hijos prematuros.

Fomentar el COPAP del RN desde las 24 semanas de edad gestacional, aun con ventilación mecánica o presión positiva continua en la vía aérea, requiere de enfermería calificada y educación para la participación materna. Cabe destacar que se trata de un cuidado de enfermería individualizado, artesanal, acorde a las características de cada neonato prematuro. Aun con el conocimiento de la evidencia científica, la enfermera deberá siempre adaptar su cuidado a las respuestas que observe en cada binomio madre hijo.

Es importante que en cada UCIN, se promueva una política a favor del COPAP, para mejorar los resultados para los bebés prematuros, ya que favorece la inmunidad, el neurodesarrollo y proporciona oportunidades para la vinculación de los padres con el RN de alto riesgo.

La solicitud de leche materna

Cuando el equipo de una UCIN decide la conveniencia de alimentar a los RN internados con leche de su propia

madre, es necesario que se elabore una política escrita para que todo el personal -rotantes, estudiantes y profesionales de nuevo ingreso- puedan acceder a su lectura. Al emprender esta tarea debe contarse con el consenso del equipo, ya que los mensajes diferentes confunden a los padres y dificultan el funcionamiento. Cuando una madre no desea extraerse leche o desiste al tiempo de hacerlo por considerarlo estresante, debe ser respetada en su decisión y recibir el apoyo del equipo para encontrar su propia forma de relacionarse afectivamente con su hijo alimentándolo con fórmula, o eventualmente con leche de Banco.

Algunos profesionales creen que solicitar precozmente la extracción de calostro, aumentará el estrés de la madre de un RN críticamente enfermo. Una publicación sobre los problemas éticos relacionados con la promoción de la extracción de LH, concluyó que informar a las madres sobre los beneficios de su propia leche, es una responsabilidad ética para los profesionales de la salud.[14] Se han reportado casos en que madres de RNPT cambiaron su decisión de alimentar con fórmula a alimentar con su leche, después de recibir la información de parte de profesionales de la UCIN sobre los beneficios para la salud de su hijo.

Todas las decisiones sobre la alimentación a pecho o la extracción de leche a largo plazo pueden posponerse hasta que la condición del bebé sea estable y disminuya el estrés de la madre. Entonces, estas decisiones pueden tomarse con calma, sin urgencia, y la solicitud de leche a la madre debe realizarse de forma no coercitiva. La evidencia científica sobre la alimentación con LH debe compartirse con los padres, al igual que cualquier otra opción terapéutica de la UCIN, en forma clara y con la comprensión que cada decisión merece.[12]

En la tabla 2 se muestran los aspectos prácticos de la administración de calostro en la UCIN.

Conclusiones

El calostro administrado en la boca del RNPT, desencadena un mecanismo de protección, como la absorción de citoquinas a través de los tejidos linfoides asociados a la orofaringe, con inmunomodulación sistémica posterior y a nivel local, y la inserción de gérmenes en las membranas mucosas orales. Puede realizarse en forma simultánea con la alimentación trófica y jugar un papel específico de barrera en la protección contra la patología respiratoria.

Tabla 2: Aplicación clínica del uso del calostro en la unidad de cuidados intensivos neonatales

1. El calostro se puede usar para la alimentación trófica y también se puede administrar de manera segura por la vía orofaríngea durante y/o antes de la alimentación trófica.
2. El calostro se debe administrar en el orden en que se produce, incluso si se ha congelado previamente.
3. Después de los primeros 3-4 días de alimentación exclusiva con calostro, el calostro se puede alternar con leche fresca madura (para proteger al RN de los microorganismos en la UCIN a través de la vía enteromamaria).
4. El calostro se debe almacenar en recipientes pequeños, estériles o jeringas con tapón, rotulados con nombre, fecha y hora de extracción en heladera o *freezer*.
5. Los contenedores de calostro deben numerarse en el orden en que se recolectaron, de manera que la enfermera pueda identificarlos fácilmente.
6. Si la madre logra extraerse sólo unas gotas de calostro, se pueden diluir con 1 ml de agua estéril para tomar las gotas del kit de recolección de la bomba y/o para lograr el volumen de alimentación deseado. La dilución no es necesaria por ninguna otra razón.
7. El calostro no se debe mezclar con fortificante o fórmula.
8. La extracción del calostro puede ser más efectiva con una extracción manual.
9. La fórmula debe evitarse durante la introducción y el avance de las alimentaciones con calostro, ya que puede ejercer un efecto perjudicial sobre la integridad gastrointestinal en este momento crítico.

RN: recién nacido; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

Tomado de Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, et al. Improving the Use of Human Milk During and After the NICU Stay. Clin Perinatol. 2010 Mar;37(1): 217–245.

El calostro humano también es diferente de la leche madura; tiene concentraciones más altas de IgA secretora, factores de crecimiento, lactoferrina, citoquinas antiinflamatorias, oligosacáridos, CD14 (del inglés *cluster of differentiation*) soluble, antioxidantes y otros componentes protectores. La evidencia refiere efectos epigenéticos en la morbimortalidad de esta población, mediante la activación génica y en los microbiomas bucal e intestinal. Simon Murch, sostiene que "la leche materna es el máximo medicamento personalizado".[15]

Las bacterias benéficas proporcionadas por la LH pueden actuar como "semillas" en el intestino del RN, seleccionando futuras generaciones de bacterias que regulan el metabolismo y mejoran la función inmune. Ciertas bacterias aisladas en la leche materna pueden adherirse a las mucosas y/o producir sustancias antimicrobianas; estas cepas se consideran agentes bioterapéuticos para la prevención de infecciones neonatales causadas por *Staphylococcus aureus*.

Otras bacterias de la leche, como estreptococos, estafilococos y *Escherichia coli*, pueden resultar muy útiles para reducir la incidencia de patógenos en los neonatos de alto riesgo con tratamientos invasivos. Tener una comunidad diversa de bacterias beneficiosas en el tracto gastrointestinal se asocia con efectos positivos en la salud hasta la edad adulta. Por ello, la interacción materno-infantil durante el proceso de la lactancia, puede considerarse un diálogo biológico, en el cual el hijo transmite información a la madre sobre sus necesidades y ésta responde alterando la cantidad y la composición de la leche.[15]

Son condiciones imprescindibles para implementar una práctica de administración de LH en la UCIN: una política escrita sobre la estimulación y extracción de leche a la que adhieran todos los profesionales, fomentar el contacto piel a piel entre la madre y su hijo prematuro, contar con un centro de lactancia y personal capacitado para la educación de las familias, el ingreso irrestricto de los padres y sobre todo, el respeto por sus decisiones.

Los trabajos realizados y en curso, sobre la administración de calostro en la orofaringe, coinciden en que es una práctica factible, carente de efectos adversos. Es esperable que un recurso accesible, económico, para el que se requiere una madre presente, en buenas condiciones físicas y predispuesta a brindar su leche, sea una práctica posible en las UCIN de nuestro país, que iguale las oportunidades de los RNPT de un cuidado de calidad, con impacto en su salud a corto, mediano y largo plazo.

REFERENCIAS

1. Zolotukhin S. Metabolic hormones in saliva: origins and functions. *Oral Dis* 2013; 19(3):219-29.
2. Martín Álvarez E, Jiménez Cabanillas MV, Peña Caballero M, y col. Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A. *Nutr Hosp* 2016; 33(2):232-238.
3. Sohn K, Kalanetra KM, Mills DA, et al. Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants. *J Perinatol* 2016; 36(2):106-11.
4. Rodríguez NA, Vento M, Claud E, et al. Oropharyngeal administration of mother's colostrum, health outcomes of premature infants: study protocol for a randomized controlled trial. Trials. 2015;16:453. [Acceso: 23/10/17]. Disponible en línea: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4603349/
5. Gephart S, Weller M. Colostrum as Oral Immune Therapy to Promote Neonatal Health. *Adv Neonatal Care* 2014; 14(1):44-51.
6. Rodríguez NA, Caplan MS. Oropharyngeal administration of mother's milk to prevent necrotizing enterocolitis in extremely low-birth-weight infants: theoretical perspectives. *J Perinat Neonatal Nurs* 2015; 29(1):81-90.
7. Rodríguez NA, Meier PP, Groer MW, et al. Oropharyngeal administration of colostrum to extremely low birth weight infants: theoretical perspectives. *Perinatol* 2009; 29(1):1-7.
8. Rodríguez NA, Meier PP, Groer MW, et al. 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(4):206-12.

9. Seigel JK, Smith PB, Ashley PL, et al. Early Administration of Oropharyngeal Colostrum to Extremely Low Birth Weight Infants. *Breastfeed Med* 2013; 8(6):491-5.

10. Lee J, Kim HS, Jung YH, et al. Oropharyngeal Colostrum Administration in Extremely Premature Infants: a RCT. *Pediatrics* 2015; 135(2):e357-66.

11. Thibeau S, Boudreaux C. Exploring the Use of Mothers' Own Milk as Oral Care for Mechanically Ventilated Very Low-Birth-Weight Preterm Infants. *Adv Neonatal Care* 2013; 13(3):190-7.

12. Meier PP, Engstrom JL, Patel AL, et al. Improving the Use of Human Milk During and After the NICU Stay. *Clin Perinatol* 2010; 37(1):217-45.

13. Hurst NM, Valentine CJ, Renfro L, et al. Skin-to-skin holding in the neonatal intensive care unit influences maternal milk volume. *J Perinatol* 1997; 17(3):213-7.

14. Rodríguez NA, Miracle DJ, Meier PP. Sharing the science on human milk feedings with mothers of very low birth weight infants. *J Obstet Gynecol Neonatal Nursing* 2005; 34(1):109-19.

15. Victora C. La lactancia como diálogo biológico. *Arch Argent Pediatr* 2017; 115(5):413-414.