



**Universidad
Norbert Wiener**

Facultad de Ciencias de la Salud

Revisión crítica: efecto protector de la leche materna para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación

Trabajo Académico para optar el Título de Especialista en Nutrición Clínica con mención en Nutrición Oncológica

Autora

Lic. Rivas Aguilera, Carmen Lucero

Código ORCID: 0009-0008-7761-2095

ASESOR

DRA. SOFÍA LORENA BOHÓRQUEZ MEDINA

Código ORCID: 0000-0002-5547-6677

LIMA, 2023

 Universidad Norbert Wiener	DECLARACIÓN JURADA DE AUTORIA Y DE ORIGINALIDAD DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN		
	CÓDIGO: UPNW-GRA-FOR-033	VERSIÓN: 01 REVISIÓN: 01	FECHA: 08/11/2022

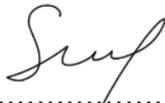
Yo, **Carmen Lucero Rivas Aguilera**, egresado de la Facultad de CIENCIAS DE LA SALUD y Escuela Académica Profesional de NUTRICION HUMANA/ Escuela de Posgrado de la Universidad privada Norbert Wiener declaro que el trabajo académico **“REVISIÓN CRÍTICA “EFECTO PROTECTOR DE LA LECHE MATERNA PARA LA PREVENCIÓN DE ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE EN BEBÉS CON BAJO PESO Y/O PREMATUROS MENORES DE 37 SEMANAS DE GESTACIÓN”** Asesorado por el docente: Dra. Sofía Bohórquez Medina con DNI **44286680** y código ORCID (**0000-0002-5547-6677**), tiene un índice de similitud de **11 %** con código **oid:14912:261571628** verificable en el reporte de originalidad del software Turnitin.

Así mismo:

1. Se ha mencionado todas las fuentes utilizadas, identificando correctamente las citas textuales o paráfrasis provenientes de otras fuentes.
2. No he utilizado ninguna otra fuente distinta de aquella señalada en el trabajo.
3. Se autoriza que el trabajo puede ser revisado en búsqueda de plagios.
4. El porcentaje señalado es el mismo que arrojó al momento de indexar, grabar o hacer el depósito en el turnitin de la universidad y,
5. Asumimos la responsabilidad que corresponda ante cualquier falsedad, ocultamiento u omisión en la información aportada, por lo cual nos sometemos a lo dispuesto en las normas del reglamento vigente de la universidad.



.....
 Carmen Lucero Rivas Aguilera
 DNI 48047090



.....
 Dra. Sofía Lorena Bohórquez Medina
 DNI: 44286680

Lima, 08 de setiembre del 2023.

DEDICATORIA

A Dios por Su Gracia, Amor y Fidelidad, por estar conmigo en todo tiempo.

A mi esposo, Paolo Salas y familia, mis preciosos regalos del cielo.

A cada mamá de bebé prematuro, que se esfuerza por dar lo mejor para su bebé,
y a cada bebé prematuro, valientes guerreros: la motivación de este trabajo.

AGRADECIMIENTO

A Dios por Su ayuda para poder terminar la Especialidad.

A mi familia por su amor e incondicional apoyo ¡Gracias por todo!

A mi esposo, Paolo Salas por su amor, ánimo y apoyo desde el principio hasta el final.

A la docente y asesora, Dra. Sofía Bohórquez Medina, por su ayuda, guía y orientación.

Al Mg. Miguel Ángel Inocente Camones, por orientarme y guiarme en los cursos de Investigación I y II.

A la Universidad Norbert Wiener y a todas las personas que conforman el equipo de la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica con mención en Nutrición Oncológica

ÍNDICE

	Página
INTRODUCCIÓN	7
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	
1.1. Tipo de investigación	9
1.2. Metodología	9
1.3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población-Situación Clínica)	12
1.4. Viabilidad y pertinencia de la pregunta	12
1.5. Metodología de búsqueda de información	12
1.6. Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas	16
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	
1.1. Artículo para revisión	18
1.2. Comentario crítico	19
1.3. Importancia de los resultados	25
1.4. Nivel de evidencia y grado de recomendación	26
1.5. Respuesta a la pregunta	26
RECOMENDACIONES	27
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
ANEXOS	31

RESUMEN

La intervención nutricional es demostrar el efecto protector de la leche materna para la prevención de enterocolitis necrotizante. La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: “Efecto protector de la leche materna para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación”, tuvo como objetivo dar a conocer el efecto protector de la leche materna para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación. La pregunta clínica fue: ¿La leche materna tendrá efecto protector para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés de ambos sexos con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en PUBMED, LILACS, SCIELO, REDALYC, SCIENCE DIRECT, encontrándose 29 artículos, de los cuales 10 fueron seleccionados, los mismos que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el Metaanálisis titulado como “El Impacto de la Leche Humana en la Enterocolitis Necrotizante: Una revisión sistemática y un metaanálisis”, el cual tiene un nivel de evidencia A1 y Grado de Recomendación FUERTE, de acuerdo al conocimiento de la investigadora. El comentario crítico llegó a la conclusión que la leche materna tiene efecto protector para la prevención de la incidencia de enterocolitis necrotizante en bebés prematuros y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación.

Palabras clave: efecto protector, leche materna, enterocolitis necrotizante, bebés con bajo peso, bebés prematuros.

ABSTRACT

The nutritional intervention is to demonstrate the protective effect of breast milk for the prevention of necrotizing enterocolitis. The present secondary research entitled as a critical review: "Protective effect of breast milk for the prevention of necrotizing enterocolitis in low birth weight and/or preterm infants less than 37 weeks of gestation", had the objective of making known the protective effect of breast milk for the prevention of necrotizing enterocolitis in low birth weight and/or preterm infants less than 37 weeks of gestation. The clinical question was: Will breast milk have a protective effect for the prevention of necrotizing enterocolitis in low birth weight and/or preterm infants of both sexes under 37 weeks of gestation? The Nutrition Based on Evidence (NuBE) methodology was used. The search for information was carried out in PUBMED, LILACS, SCIELO, REDALYC, SCIENCE DIRECT, finding 29 articles, of which 10 were selected, which have been evaluated by the CASPE critical reading tool, finally selecting the Meta-analysis entitled "The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A systematic review and meta-analysis", which has a level of evidence AI and a STRONG Grade of Recommendation, according to the researcher's knowledge. The critical commentary concluded that breast milk has a protective effect in preventing the incidence of necrotizing enterocolitis in premature and/or preterm infants less than 37 weeks gestation.

Key words: protective effect, breast milk, necrotizing enterocolitis, low birth weight infants, preterm infants.

INTRODUCCIÓN

La enterocolitis necrotizante (ECN) es la patología que se caracteriza por la necrosis isquémica de la mucosa intestinal, donde hay inflamación y presencia de gas en la pared del intestino¹. Esta enfermedad afecta en su mayoría a los recién nacidos con bajo peso al nacer y/o prematuros. A pesar de tener una etiología desconocida, tiene diversos factores de riesgo, siendo los principales, la prematuridad y la alimentación con fórmulas². Los bebés con bajo peso al nacer son aquellos que pesan menos de 2500 g al momento del nacimiento. Esta situación representa un importante problema de salud pública a nivel mundial pues tiene consecuencias a corto y largo plazo. En todo el mundo, se calcula que los recién nacidos que presentan bajo peso al nacer se encuentran entre el 15% a 20%³.

La Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) del año 2022, refiere el 6.7% de recién nacidos y nacidas vivos nacen con bajo peso⁴. Mientras que los bebés prematuros son aquellos que nacen antes de las 37 semanas de gestación y se caracterizan por pesar mucho menos que los bebés nacidos a término, además de presentar diversos problemas de salud por no completar su desarrollo, tales como: problemas gastrointestinales, respiratorios, de la visión y audición, parálisis cerebral, sistema inmunológico inmaduro entre otros⁵. La Sociedad Peruana de Pediatría refiere que cada año nacen cerca de 30,000 bebés antes de las 37 semanas de gestación⁶.

La mortalidad de la enterocolitis alcanza el 50% en algunos casos y, entre los supervivientes, el neurodesarrollo se ve severamente afectado⁷. En el Perú, los casos de enterocolitis necrotizante han aumentado, debido a que sobreviven más prematuros⁸, por lo que su incidencia se estima entre 1-3 casos por cada 1000 nacidos vivos, donde el 7% son bebés prematuros con pesos menores de 1500 g⁹.

El alimento ideal y por excelencia para el recién nacido es la leche materna, la cual se produce en las glándulas mamarias y está formado por macronutrientes (hidratos de carbono, grasas y proteínas), micronutrientes (vitaminas y minerales), hormonas, factores de crecimiento, factores protectores e inmunológicos, entre otros tantos componentes que repercuten en el correcto crecimiento y desarrollo del recién nacido¹⁰. Además, previene muchas enfermedades como: enfermedad celíaca,

bronquitis por virus respiratorios, diabetes tipo 1 y 2, otitis media, riesgo cardiovascular, enterocolitis necrotizante, obesidad, entre otras¹¹. Cabe resaltar que la leche materna se adecua a los requerimientos y necesidades del bebé. En el caso del prematuro, la leche contiene una mayor cantidad de proteínas, grasas, células fagocíticas, factores tróficos, lactoferrina e inmunoglobulinas A (IgAs), los cuales son muy importantes para la maduración intestinal¹².

Este trabajo de investigación busca destacar una de las muchas propiedades y beneficios que tiene la leche materna: su efecto protector para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés con bajo peso y/o prematuros. Una alimentación exclusiva con leche materna compensa los sistemas inmaduros del prematuro: reduce el pH gástrico, mejora la motilidad intestinal, disminuye la permeabilidad epitelial y la alteración de la composición de la flora bacteriana¹³.

El objetivo de la revisión crítica profesional fue investigar, a partir de la revisión de artículos científicos de estudios clínicos, concerniente con el efecto protector de la leche materna para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación. Asimismo, este trabajo de investigación, permitirá incorporar un criterio para la selección del mejor artículo utilizando la herramienta CASPe¹⁴.

Este trabajo se justifica porque permite concientizar al personal profesional de salud sobre el importante papel que tiene la leche materna, sea de la propia madre o donada, como alimento clave que el niño debe recibir por sus diversos beneficios y propiedades nutricionales, inmunológicas, etc. También permite orientar a los nutricionistas sobre el aporte y beneficio de la leche materna como protector para la prevención de enterocolitis necrotizante y otras enfermedades.

Finalmente, este estudio se convertirá en pilar para nuevas investigaciones en relación a los múltiples beneficios de la leche materna y su uso para bebés con bajo peso y/o prematuros que padecen enterocolitis necrotizante.

CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO

1.1 Tipo de investigación

El tipo de investigación es secundaria, debido al proceso de revisión de la literatura científica basada en principios metodológicos y experimentales que selecciona estudios clínicos cuantitativos y/o cualitativos, con la finalidad de dar respuesta a un problema planteado, y previamente abordado por una investigación primaria.

1.2 Metodología

La metodología para la investigación se realizará según las 5 fases de la Nutrición Basada en Evidencias (NuBE) para el desarrollo de la lectura crítica:

- a) **Formular la pregunta clínica y búsqueda sistemática:** se procedió a estructurar y concretar la pregunta clínica que se relaciona con la estrategia PS, donde (S) es la situación clínica con los factores y consecuencias relacionados, de un tipo de paciente (P) con una enfermedad establecida. Asimismo, se desarrolló una búsqueda sistemática de la literatura científica vinculada con palabras clave que derivan de la pregunta clínica.

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se utilizaron como motores de búsqueda bibliográfica a Google Académico, Dimensions, BVS.

Luego se procedió a realizar la búsqueda sistemática utilizando como bases de datos a LILACS, Science Direct, Pubmed, Scielo, Redalyc.

- b) **Fijar los criterios de elegibilidad y seleccionar los artículos:** se fijaron los criterios para la elección preliminar de los artículos de acuerdo con la situación clínica establecida.
- c) **Lectura crítica, extracción de datos y síntesis:** mediante la aplicación de la herramienta para la lectura crítica CASPe (Critical Appraisal Skills

Programme Español) se valoró cada uno de los artículos científicos seleccionados anteriormente, según el tipo de estudio publicado.

- d) **Pasar de las pruebas (evidencias) a las recomendaciones:** los artículos científicos que se evaluaron por CASPe son evaluados considerando un nivel de evidencia (tabla 1) y un grado de recomendación (tabla 2) para cada uno de ellos.

Tabla 1. Nivel de Evidencia para evaluación de los artículos científicos

Nivel de Evidencia	Categoría	Descripción
AI	Metaanálisis o Revisión sistemática	Responde afirmativamente las preguntas del 1-9 del CASPe
AII	Metaanálisis o Revisión sistemática	Responde afirmativamente las preguntas del 1-5 del CASPe
BI	Ensayo clínico aleatorizado	Responde al menos las preguntas del 1-3 y preguntas 9-11 de las preguntas del CASPe
BII	Ensayo clínico aleatorizado	Responde al menos las preguntas del 1-3 y preguntas 5,6,9,11 de las preguntas del CASPe
CI	Estudios cualitativos	Responde al menos 1,2,4,6,9 y 10 de las preguntas del CASPe
DI	Estudios de cohorte	Responde al menos 1,2 y 7 de las preguntas del CASPe

Tabla 2. Grado de Recomendación para evaluación de los artículos científicos

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Metaanálisis o revisiones sistemáticas que respondan consistentemente las preguntas 6 y 7, o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 3 y 9, o Estudios cualitativos que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 1 y 2
DÉBIL	Metaanálisis o revisiones sistemáticas que respondan consistentemente las preguntas 4, o Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 6, o Estudios cualitativos que respondan consistentemente las pregunta 4 Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 3

e) **Aplicación, evaluación y actualización continua:** de acuerdo con la búsqueda sistemática de la literatura científica y selección de un artículo que responda la pregunta clínica, se procedió a desarrollar el comentario crítico según la experiencia profesional sustentada con referencias bibliográficas actuales; para su posterior aplicación en la práctica clínica, su evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Paciente-Situación Clínica)

Se identificó el tipo de paciente y su situación clínica para estructurar la pregunta clínica, descrito en la tabla 3.

Tabla 3. Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS

PACIENTE	Bebés de ambos sexos, con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación
SITUACIÓN CLÍNICA	Efecto protector de la leche materna (leche humana, leche humana donada) para la prevención de la enterocolitis necrotizante
<p>La pregunta clínica es:</p> <p>- ¿La leche materna tendrá efecto protector para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés de ambos sexos con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación?</p>	

1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta

La pregunta clínica es viable debido a que considera el estudio del efecto protector de la leche materna para la prevención de la enterocolitis necrotizante en bebés con bajo peso y/o prematuros, siendo un tema que es de suma relevancia, debido a recientes estudios sobre los beneficios de la leche materna, entre ellos su efecto protector, además de que los casos han aumentado en los últimos años, a consecuencia de la mayor sobrevivencia de ellos.

La pregunta es pertinente y se evidencia en la disponibilidad de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo que permite contar con una base bibliográfica extensa, lo que a su vez abre la posibilidad de continuar investigando y generar nueva evidencia sobre el tema.

1.5 Metodología para la búsqueda de información

Con la finalidad de realizar la búsqueda bibliográfica se describe las palabras clave (tabla 4), las estrategias de búsqueda (tabla 5) y se procede a la búsqueda de artículos científicos sobre estudios clínicos que respondan la pregunta clínica, mediante el uso de motores de búsqueda bibliográfica como Google Académico, Dimensions, BVS.

Luego del hallazgo de los artículos científicos, se procedió a realizar la búsqueda sistemática de artículos de manera precisa y no repetitiva utilizando como bases de datos a LILACS, Science Direct, Pubmed, Scielo, Redalyc.

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	ALEMÁN	RUSO	SIMILARES
Leche materna	Breast milk, maternal milk	Muttermilch	грудное молоко	Leche humana
Bebés prematuros	Premature babies	Frühgeborene	недоношенные дети	Bebés pre-término
Bebés con bajo peso	low birth weight baby, underweight baby, low birth weight infants	Untergewichtiges Baby	ребёнок с недостаточной массой тела	Bebés pequeños
Enterocolitis necrotizante	Necrotizing enterocolitis	Nekrotisierende Enterokolitis	некротизирующий энтероколит	Enterocolitis necrosante

Tabla 5. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

Base de datos consultada	Fecha de la búsqueda	Estrategia para la búsqueda	N° artículos encontrados	N° artículos seleccionados
Pubmed	22/03/2023	('breast milk':ti OR breastfeeding:ti OR 'human milk':ti) AND 'necrotizing enterocolitis':ti AND (prematurity:ab,ti OR 'premature labor':ab,ti OR 'low birth weight':ab,ti OR 'preterm infant':ab,ti) AND [2018-2023]/py	16	4
Science Direct	29/04/2023		9	2
Scopus	29/04/2023		14	2
Scielo	19/05/2023		1	0
Embase	19/05/2023		12	2
TOTAL			29	10

Una vez seleccionados los artículos científicos de las bases de datos descritos en la tabla 5, se procedió a desarrollar una ficha de recolección bibliográfica que contiene la información de cada artículo (tabla 6).

Tabla 6. Ficha de recolección de datos bibliográfica

Autor (es)	Título del artículo en idioma original	Revista, año; volumen (número)	Link del artículo
Altobelli E, et al ¹⁵ .	The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis	Nutrients, 2020; 6;12(5):1322	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284425/pdf/nutrients-12-01322.pdf
Zhang B, et al ¹⁶ .	Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis	Medicine, 2020; 99(37)	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489715/pdf/med-99-e22166.pdf
Zozaya C, et al. ⁷	Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España.	An Pediatr, 2020;93(3)	https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.023
Minchala-Urgiles R, et al. ¹⁰	La lactancia materna como alternativa para la prevención de enfermedades materno infantiles: Revisión sistemática.	Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica, 2020;39(8)	https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969796017

Miller J, et al. ¹⁷	A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants	Nutrients, 2018; 10(6).	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024377/pdf/nutrients-10-00707.pdf
Dorling J, et al. ¹⁸	Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants	N Engl J Med, 2019;381(15).	https://doi.org/10.1056/NEJMoa1816654
Cacho NT, et al. ¹⁹	Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding. A systematic review.	Clin Perinatol, 2017;44(1)	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510816301075?via%3Dihub
Razak A, et al. ²⁰	Two-hourly vs Three-hourly Feeding in Very Low Birthweight Neonates: A Randomized Controlled Trial	American journal of perinatology, 37(9).	https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1691767
Ongun H, et al. ²¹	Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años	Arch Argent Pediatr 2020;118(6).	https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a09.pdf

Cortez J, et al. ²²	Maternal milk feedings reduce sepsis, necrotizing enterocolitis and improve outcomes of premature infants.	Journal of Perinatology (2017) 00, 1–4	https://www.nature.com/articles/jp2017149
--------------------------------	--	--	---

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

A partir de los artículos científicos seleccionados (tabla 6) se evalúa la calidad de la literatura mediante la lista de chequeo de “Critical Appraisal Skills Programme Español” (CASPe) (tabla 7).

Tabla 7. Análisis de los artículos mediante la lista de chequeo CASPe

Título del artículo de la tabla 6	Tipo de investigación metodológica	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión sistemática y metaanálisis.	AI	FUERTE
Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis	Metaanálisis	AI	FUERTE
Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España.	Cualitativo	CI	FUERTE

La lactancia materna como alternativa para la prevención de enfermedades materno infantiles: Revisión sistemática.	Revisión sistemática	AII	DÉBIL
A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants	Revisión sistemática y metaanálisis	AI	DÉBIL
Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants	Ensayo controlado aleatorizado	BI	FUERTE
Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding. A systematic review.	Revisión sistemática	AII	DÉBIL
Two-hourly vs Three-hourly Feeding in Very Low Birthweight Neonates: A Randomized Controlled Trial	Ensayo controlado aleatorizado	BII	DÉBIL
Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años	Estudio de Cohorte	DI	FUERTE
Maternal milk feedings reduce sepsis, necrotizing enterocolitis and improve outcomes of premature infants.	Estudio de Cohorte	DI	FUERTE

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** REVISIÓN CRÍTICA: Efecto protector de la leche materna para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación.
- b) **Revisor:** Lic. Carmen Lucero Rivas Aguilera
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Correo electrónico:** carmen.rivas.aguilera@gmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Altobelli E, Angeletti P, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*, 2020; 6;12(5):1322

Resumen del artículo original:

Resumen: Antecedentes. Los lactantes prematuros que reciben lactancia materna tienen un porcentaje menor de ECN que los que se alimentan con fórmula para prematuros. Este estudio tuvo como objetivo: (1) actualizar una revisión sistemática y metaanálisis para valorar la relación entre la

alimentación y la enterocolitis necrotizante (ECN) en bebés prematuros de bajo peso. prematuros de bajo peso; (2) realizar análisis de metarregresión por subgrupos; (3) describir la ubicación geográfica de los bancos de leche alrededor del mundo. Métodos. Los artículos incluidos en el metaanálisis se actualizaron a fecha de junio de 2019. Se utilizaron riesgos relativos como medida del tamaño del efecto. Se utilizaron modelos de efectos aleatorios utilizaron para dar cuenta de las diferentes fuentes de variación entre los estudios. Para los bancos de leche, los datos revisados por la bibliografía se integraron con la información recopilada de los sitios institucionales de los países y las redes de bancos de leche de los países. Resultados. Se incluyeron en el metaanálisis 32 trabajos: seis ensayos controlados aleatorizados (ECA) y 26 estudios observacionales (EO). El censo ha encontrado 572 bancos de leche en todo el mundo. Brasil es el país con más bancos de leche activos. El metaanálisis de los ECA indica una reducción del riesgo de ECN utilizando leche humana con respecto a la leche de fórmula: Riesgo relativo (RR) = 0,62 (0,42-0,93). Siete OS compararon cantidades inferiores a la leche humana o superiores al cuantil 50 mostrando una reducción del riesgo de ECN: RR = 0,51 (0,31-0,85); 3 OS que evaluaron leche humana frente a alimentación mixta mostrando que la leche humana tiene un papel protector sobre el desarrollo de ECN: RR = 0,74 (0,63-0,91). Los resultados de los análisis por subgrupos muestran que la reducción del riesgo es estadísticamente significativa sólo en los estudios en los que los lactantes prematuros reciben tanto su propia leche materna como leche materna donada. Conclusiones. La posibilidad de conservar la leche humana y promover las donaciones garantiza una mejora de la salud de los recién nacidos.

2.2 Comentario Crítico

La presente investigación se relaciona directamente con el objetivo del estudio; también se menciona la importancia de la leche materna en la recuperación para esta enfermedad, además destaca información sobre los bancos de leche

humana, una pieza clave para la obtención de este recurso tan importante, esencial para la recuperación de los niños con enterocolitis necrotizante (ECN).

Con respecto al resumen, se puede mencionar que es bastante preciso y conciso, presenta los antecedentes, los objetivos, la metodología, los resultados y las conclusiones propiamente señaladas. Sobre las palabras claves del artículo, han sido consideradas “enterocolitis necrotizante (ECN)”, “metaanálisis” y “lactancia materna”, mientras que la palabra clave “banco de leche humana” no se encuentra en el título del artículo, pero si se menciona como parte de uno de los objetivos del estudio.

Introducción:

Se menciona que la ECN es una enfermedad que afecta a los bebés que presentan muy bajo peso al nacer, además de mencionar el impacto y aporte de la leche materna, así como sus múltiples propiedades y beneficios. Algo que resalta, es que describe que no todas las madres producen suficiente leche para sus bebés, por lo cual se considera la alternativa de leche humana donada, la cual debe ser pasteurizada. Los bancos de leche humana son de ayuda para la pasteurización de la misma, pero no se encuentran en todos los países del mundo. El artículo resalta que hay un interés mayor por los bancos de leche. La introducción presenta los objetivos del estudio, los cuales son tres: el primero, es actualizar una revisión sistemática y metaanálisis de estudios que evalúan la relación existente entre la alimentación y el desarrollo de ECN en bebés prematuros, el segundo objetivo, trata sobre el análisis de metarregresión evaluando las variables continuas y geográfica, finalmente, el tercer objetivo describe la ubicación de los bancos de leche existentes en el mundo.

Materiales y métodos:

Algunas de las bases de datos de donde se tomaron los artículos son bastantes conocidas y confiables, como: MEDLINE, EMBASE, Scopus, Clinicaaltrial.gov, Web of Science y la Cochrane Library. Si bien, el tiempo de publicación de los

artículos fue hasta junio del 2019, se consideraron artículos hasta 15 años anteriores como rango para búsqueda.

Las palabras clave utilizadas para la búsqueda bibliográfica (“leche humana”, “enterocolitis necrotizante”, “ECN” o “NEC” (en inglés), “bebé prematuro”, “bajo peso al nacer”) son bastante acertadas y van de acuerdo con el título y objetivo del artículo. Cabe resaltar que se consideró la búsqueda de “banco de leche”, la cual no está considerada en el título.

Se utilizó el diagrama de flujo de elementos de informe para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA), una interesante y acertada herramienta para la selección de artículos. Se recomienda que sólo inglés, se hubiera buscado adicionalmente en otros idiomas como el español, italiano, alemán, ruso, chino, etc. para así enriquecer la búsqueda bibliográfica.

Para la selección de los artículos participaron tres personas: dos revisores y un metodólogo, lo cual es un buen número para poder resolver cualquier desacuerdo. El sesgo fue evaluado con la escala de Newcastle-Ottawa, la cual es herramienta ideal en este tipo de estudios.

Con respecto a la investigación de bancos de leche, se trabajó con información de las redes de banco de leche de Europa y América del Norte, considero que se hubiera incluido a los otros continentes: Asia, América del Sur, África y Australia. Otro detalle en la búsqueda de información, es “bancos de leche humana” y “nombre de estado”, aquí no se detalla cuántos y cuáles son los países que se consideraron.

Sobre el análisis estadístico: se consideró con ECN a los pacientes con puntuación de Bell ≥ 2 , a partir de esta puntuación ya hay un diagnóstico definido (leve). Se utilizó la prueba de Egger para analizar el sesgo de la publicación mediante un gráfico en embudo, esta prueba ayuda ver la precisión de los estudios y su efecto estandarizado. En el procedimiento de recorte y relleno de datos se utilizó el software PROMETA 3, el cual es un software estadístico para realizar metaanálisis, de fácil uso. Se utilizó análisis de metarregresión para las variables: sexo, peso al nacer, año de publicación del artículo, edad gestacional y zona geográfica. Además, se hizo comparaciones

entre ellas: la leche humana frente a la alimentación mixta, la leche materna frente a solo fórmula para prematuros y alimentación mixta frente a sólo fórmula para prematuros. Las metarregresiones son utilizadas en los metaanálisis, lo cual es ideal para este estudio.

Resultados:

- **Resultados de búsqueda de literatura:** De los 307 registros, quedaron 36 textos completos, de los cuales se eliminaron 4 por diversos criterios. Finalmente quedaron 32 trabajos que fueron incluidos en el análisis cuantitativo. En el estudio se mencionan tablas S4, S5 y S6, que describen las características y características relativas de la población de los estudios, esta información no se encuentra disponible como anexos en el mismo artículo. Estas tablas se pueden visualizar en la página web donde está el artículo, como “Material complementario”. Considero que hubiera sido ideal que esta información esté en el mismo trabajo como anexo.

- **Resultados de metaanálisis y metarregresión:** De los ensayos seleccionados que investigaron la aparición de ECN en bebés prematuros, amamantados con respecto a los alimentados con fórmulas para prematuros, el metaanálisis indica una disminución del peligro en la utilización de la leche humana en comparación al uso de las fórmulas. Con respecto a los análisis de regresión por año de publicación, edad gestacional, peso de nacimiento, género masculino y etnicidad, cabe mencionar que estas variables si influyen la incidencia de ECN. En esta investigación, se han desdoblado los 32 estudios utilizados, donde se hicieron comparaciones, entre ellas: la leche humana frente a fórmulas, alto consumo de leche humana con bajo consumo, leche humana versus alimentación mixta y alimentación mixta versus fórmulas para prematuro. En todos los resultados, la leche humana tiene un rol protector y hay menor incidencia de ECN. Me parece interesante las diversas comparaciones, claramente, se muestra el efecto protector de la leche

materna. Cabe mencionar que el estudio menciona que la alimentación mixta termina siendo un factor mixto para el desarrollo mixto.

Banco de leche humana para partos prematuros: En esta parte se muestra el total de bancos de leche en todo el mundo, siendo 572 bancos hasta junio del 2019: Brasil es el país con la mayor cantidad de bancos (214). En la Tabla S7 (anexo), se muestra toda la lista de países con la respectiva cantidad de banco. El Perú apenas figura con solo un banco de leche. Actualmente, el Perú cuenta con tres establecimientos donde funcionan bancos de leche humana: en el Instituto Nacional Materno- Perinatal (INMP), en el Hospital San Bartolomé y en el Hospital Regional El Carmen de Huancayo; adicionalmente dos bancos en proceso de implementación en el Hospital Regional del Cusco y el Hospital Nacional Cayetano Heredia.

Discusión:

En la discusión de resultados, se muestran dos aspectos fundamentales: el primero destaca el efecto protector de la leche materna, sea propia o donada, en el desarrollo de la ECN en bebés prematuros, mientras el segundo punto resalta la distribución no homogénea de los bancos de leche, donde se recolecta, pasteuriza y/o distribuye leche humana. De este punto, los autores mencionan tres limitaciones para este estudio:

1. La pasteurización de la leche humana reduce la contaminación de contaminación microbiana y componentes inmunológicos. Si bien hay una reducción de los componentes inmunológicos, no se pierden en su totalidad, además la leche materna tiene componentes que no tiene la fórmula.
2. La no extrapolación de las políticas relativas sobre la implementación de los bancos de leche. Esta implementación debe ser de acuerdo a la realidad y situación de cada país.
3. La heterogeneidad de los países e incluso dentro de los mismos debido a su diversidad sociocultural y de su propio sistema de salud.

Otro punto a resaltar en la discusión, es que el Objetivo 3.4 de las Naciones Unidas resalta que el desarrollo sostenible vinculado a la reducción de la mortalidad infantil, es ahí donde la leche materna juega un rol importante. En caso no se cuente con leche materna, la leche donada es la segunda opción de alimento, la cual se puede encontrar en los bancos de leche. Por eso, es necesario, y una tarea pendiente, la creación de bancos de leche en todo el mundo y sobre todo en nuestro país.

Los porcentajes estimados de los nacimientos prematuros muestran claramente la diferencia entre continentes, siendo Asia el continente que cuenta con mayor porcentaje (52.9%), mientras que Oceanía con 0.5% es el continente con menor porcentaje de nacimientos prematuros. En el caso de Latinoamérica, cuenta con el 7.7% de nacimientos prematuros, a pesar de ser un porcentaje pequeño es preocupante.

Este artículo menciona la desigualdad en el acceso a la leche donada debido a la menor presencia de bancos de leche, también indica el precio en Estados Unidos (150 dólares) y Europa (82.88 euros). Se destaca que la administración de leche materna donada, podría reducir significativamente los costos de hospitalización y asistencia a corto plazo. Definitivamente, la leche humana donada, a pesar del proceso de pasteurización, es mucho mejor que la fórmula.

También se muestra cómo el tratamiento con un fortificante derivado de leche humana donada es más rentable con respecto a una fortificante derivado de la leche bovina para la prevención de la ECN, lo cual puede ser rentable a largo plazo. La leche materna, debido a sus múltiples propiedades para el desarrollo neurocognitivo, reduciría los costos de vida social y la asistencia escolar a largo plazo. Por ende, la creación de banco de leche podría afectar indirectamente en la economía de un país, debería generarse políticas de salud materno-infantil que fomenten la creación y apertura de los bancos de leche en nuestro país. En nuestro país, existe la Ley n° 31633, Ley que implementa y desarrolla los bancos de leche humana, publicada el 2 de diciembre del 2022.

Los resultados de este estudio demuestran que la alimentación con leche materna (propia o donada) reduce el riesgo de ECN, sea con un consumo bajo o alto, sea leche pasteurizada o no pasteurizada (a pesar de la reducción de nutrientes con el fin de eliminar la carga bacteriana y/o viral).

Conclusiones:

El estudio demuestra claramente el beneficio que tiene la leche humana, sea donada o de la misma madre para la prevención y desarrollo de la ECN. La leche donada, la cual debe ser correctamente almacenada, puede encontrarse en los bancos de leche humana. Otro punto a destacar es la desigualdad en la distribución de bancos de leche humana entre países y dentro de los mismos.

Si bien, gran parte de los estudios se han realizado en Europa y en Estados Unidos, hubiera sido bueno se incluyan otros países del mundo para poder tener una mayor perspectiva.

En el estudio, se menciona la necesidad de promover las donaciones de leche materna, cuidando la salud materna y, por ende, garantizando una mejora en el recién nacido prematuro. También resalta el interés de evaluar la incidencia de ECN en los países árabes donde la donación de leche materna no tiene éxito por motivos religiosos y la lactancia materna es abandonada precozmente. Considero que no solo los países árabes deberían ser estudiados, si no los países con bajos porcentajes de donación o con pocos bancos de leche.

El artículo concluye que, la cooperación internacional (organismos) y las autoridades de los países deben promover la creación de bancos de leche, pues contribuyen a la fortaleza de salud y justicia social.

Finalmente, el artículo incluye un link que lleva a los anexos: las tablas y figuras que no están en el mismo artículo. El artículo muestra la parte que realizó cada autor en este estudio. Además, la investigación no contó con financiación externa. Cabe resaltar que los autores declaran no tener conflicto de interés durante la realización de este estudio. Los autores no recibieron fondos para apoyar la investigación o para cubrir los costos al público en acceso abierto.

2.3 Importancia de los resultados

A pesar de que existen pruebas suficientes para demostrar que la leche materna (propia o donada) puede prevenir la ECN; sin embargo, la realidad no siempre es la más óptima: la falta de investigación sobre la leche materna y el poco interés en la formación de bancos de leche humana en el mundo y en nuestro país. La importancia radica en sensibilizar a las autoridades para la formación de centros de recolección y bancos de leche humana en diferentes partes del país. Además de capacitar al personal de salud sobre la importancia de la leche materna y su rol en la prevención de la ECN y otras enfermedades.

2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación

Según la experiencia profesional se ha visto conveniente desarrollar una categorización del nivel de evidencia y grado de recomendación, considerando como aspectos principales que el nivel de evidencia se vincule con las preguntas del 1 al 9 y el grado de recomendación se categorice como Fuerte o Débil.

El artículo seleccionado para el comentario crítico resultó con un nivel de evidencia alto como A I y un grado de recomendación Fuerte, por lo cual se eligió para evaluar adecuadamente cada una de las partes del artículo y relacionarlo con la respuesta que otorgaría a la pregunta clínica planteada inicialmente.

2.5 Respuesta a la pregunta

De acuerdo a la pregunta clínica formulada ¿La leche materna tendrá efecto protector para la prevención de enterocolitis necrotizante en bebés de ambos sexos con bajo peso y/o prematuros menores de 37 semanas de gestación?

El metaanálisis seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar el efecto protector de la leche materna en la prevención de enterocolitis necrotizantes en bebés prematuros y/o con bajo peso.

RECOMENDACIONES

1. Difundir y socializar la información, resultados y conclusiones de la presente investigación en todas las áreas y niveles de salud.
2. Capacitar a todos los profesionales de la salud sobre la importancia, beneficios y propiedades de la leche materna, para la contribución de que el binomio madre-niño consiga una lactancia materna exitosa.
3. Demostrar que el trabajo multidisciplinario en la promoción y donación de leche materna es de gran importancia y necesidad para los bebés prematuros.
4. Implementar estrategias oportunas y viables para promover la lactancia materna en todos los niveles del sistema de salud y en todos los departamentos de nuestro país.
5. Realizar estudios e investigaciones sobre la lactancia materna que permitan, conocer y comprender la realidad nutricional de nuestro país, y validar estos hallazgos, pues son pocos los estudios clínicos al respecto.
6. Mayor difusión y promoción de la donación de leche materna en todos los niveles de salud.

7. La creación de establecimientos y espacios de recolección de leche materna e implementación de bancos de leche humana en diferentes departamentos de nuestro país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vall d'Hebron. Barcelona Campus Hospitalario. 2019. [Internet]. [Consultado 17 Abril 2022]. Disponible en:
https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Enterocolitis%20necrotizant.%202019_0.pdf
2. Bonilla E, Ramírez L, Rojas P, Zúñiga B. Enterocolitis necrotizante. Revista Medicina legal de Costa Rica. [Internet]. 2020; 37(2): 63-70. Disponible en:
<https://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v37n2/2215-5287-mlcr-37-02-63.pdf>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Metas mundiales de nutrición 2025: Documento normativo sobre bajo peso al nacer. [Internet]. 2017. Disponible en:
https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255733/WHO_NMH_NHD_14.5_spa.pdf
4. Instituto Nacional de Estadística e Informática (INEI). Encuesta Demográfica y de Salud Familiar (ENDES) 2022. [Internet]. Disponible en:
<https://www.gob.pe/institucion/inei/informes-publicaciones/4233597-peru-encuesta-demografica-y-de-salud-familiar-endes-2022>

5. MedlinePlus en español [Internet]. Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.); [Internet]. [Consultado 17 Abril 2022]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/prematurebabies.html>
6. Sociedad Peruana de Pediatría: [Internet]. [Consultado 17 Abril 2022]. Disponible en: <https://pediatria.org.pe/17-de-noviembre-dia-mundial-de-la-prematuridad/>
7. Zozaya C et al. Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España. *An Pediatr* [Internet]. 2020;93(3):161-169. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2019.12.023>
8. Henostroza K. Enterocolitis necrotizante en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el periodo 2007-2008, Lima - Perú. [Tesis para optar el grado de especialista en Neonatología]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, 2009. Disponible en: https://cybertesis.unmsm.edu.pe/bitstream/handle/20.500.12672/14758/Henostroza_ak.pdf?sequence=1&isAllowed=y
9. Muller MJ, Paul T, Seeliger S. Necrotizing enterocolitis in premature infants and newborns. *Journal of Neonatal-Perinatal Medicine*. [Internet]. 2016;9:233–242. Disponible en: DOI:10.3233/NPM-16915130
10. Minchala-Urgiles R et al. La lactancia materna como alternativa para la prevención de enfermedades materno-infantiles: Revisión sistemática. [Internet]. *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, 2020;39(8):941-947. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=55969796017>
11. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar. *Rev Chil Pediatr*. [Internet] 2017;88(1):7-14. Disponible en: <https://www.scielo.cl/pdf/rcp/v88n1/art01.pdf>
12. Rodríguez D, Barrera M, Tibanquiza L, Montenegro A. Beneficios inmunológicos de la leche materna. *RECIAMUC* [Internet]. 2020.4(1):93-04. Disponible en: <https://www.reciamuc.com/index.php/RECIAMUC/article/view/440>
13. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Semin Perinatol* [Internet] 2017;41(1):36-40. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S014600051630088X?via%3Dihub>

14. Critical Appraisal Skills Programme Español. Herramientas: Programa de habilidades en lectura crítica español. [Internet]. 2020. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>.
15. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* [Internet]. 2020; 6;12(5):1322. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284425/pdf/nutrients-12-01322.pdf>
16. Zhang B, Xiu W, Dai Y, Yang C. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. [Internet]. *Medicine* 2020; 99:37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7489715/pdf/medi-99-e22166.pdf>
17. Miller J et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. [Internet]. *Nutrients*. 2018;10(6):707. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024377/pdf/nutrients-10-00707.pdf>
18. Dorling J et al. Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants. [Internet]. *N Engl J Med*, 2019;381(15), 1434–1443. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510816301075?via%3Dihub>
19. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding. A systematic review. [Internet]. *Clin Perinatol*, 2017;44(1),49-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.009>
20. Razak A. Two-hourly vs Three-hourly Feeding in Very Low Birthweight Neonates: A Randomized Controlled Trial. [Internet]. *American journal of perinatology*, 37(9), 898–906. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0039-1691767>
21. Ongun H, Demirezen S, Demir M. Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años. [Internet]. *Arch Argent Pediatr*

2020;118(6):405-410.

Disponible

en:

<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2020/v118n6a09.pdf>

22. Cortez J, Makker K, Kraemer DF, Neu J, Sharma R, Hudak ML. Maternal milk feedings reduce sepsis, necrotizing enterocolitis and improve outcomes of premature infants. [Internet]. *Journal of Perinatology* (2017) 00, 1–4. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/jp2017149>

ANEXOS

Se adjunta los formularios de la pregunta según el esquema PS y las listas de chequeo de cada uno de los artículos seleccionados.

Autor (es)	Título del artículo	Preguntas CASPE									
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Altobelli E, et al	The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Zhang B, et al.	Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI
Zozaya C, et al.	Prevención, diagnóstico y tratamiento de la enterocolitis necrosante en recién nacidos menores de 32 semanas al nacimiento en España.	SI	SI	NO SÉ	SI	NO SÉ	SI	NO SÉ	NO	SI	SI
Minchala-Urgiles R, et al.	La lactancia materna como alternativa para la prevención de enfermedades materno infantiles: Revisión sistemática	SI	SI	SI	SI	SI	NO	NO	SI	SI	SI

Miller J, et al.	A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO SÉ	-	-	AI	DÉBIL
Dorling J, et al.	Controlled trial of two incremental milk-feeding rates in preterm infants	SI	SI	SI	NO SÉ	NO SÉ	NO SÉ	NO	NO	SI	SI	SI	BI	FUERTE
Cacho NT, et al.	Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding. A systematic review.	SI	SI	NO SÉ	SI	SI	NO SÉ	SI	SI	SI	SI	-	AII	DÉBIL
Razak A, et al	Two-hourly vs Three-hourly Feeding in Very Low Birthweight Neonates: A Randomized Controlled Trial	SI	SI	NO SÉ	NO SÉ	SI	SI	NO	SI	SI	NO SÉ	SI	BI	DÉBIL
Ongun H, et al.	Enterocolitis necrosante: análisis retrospectivo de 1428 recién nacidos prematuros en una unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III durante un período de cuatro años	SI	SI	NO SÉ	NO SÉ	NO SÉ	NO SÉ	SI	NO SÉ	NO SÉ	SI	-	DI	FUERTE
Cortez J, et al.	Maternal milk feedings reduce sepsis, necrotizing enterocolitis and improve outcomes of premature infants.	SI	SI	NO SÉ	NO SÉ	NO SÉ	NO SÉ	SI	NO SÉ	NO SÉ	SI	-	DI	FUERTE