



**Universidad
Norbert Wiener**

UNIVERSIDAD NORBERT WIENER

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**REVISIÓN CRÍTICA: EFECTO PROTECTOR DE LA LECHE MATERNA EN
RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

**TRABAJO ACADÉMICO PARA OPTAR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
NUTRICIÓN CLÍNICA CON MENCIÓN EN NUTRICIÓN ONCOLÓGICA**

AUTOR

NERY MARITZA, QUISPE CAMINO

ASESOR

Mg. JENIFFER, DÁVILA

LIMA, 2020

DEDICATORIA

A mi adorado hijo Stefano, quien es mi inspiración para ser cada día mejor.

AGRADECIMIENTO

A Dios, por estar siempre conmigo y bendecirme todos los días de mi vida.

A la docente y asesora Jeniffer Dávila por su paciencia y por acompañarme en este proceso.

A la Universidad Norbert Wiener y al equipo que conforma la Segunda Especialidad en Nutrición Clínica por su confianza en mi.

DOCUMENTO DE APROBACIÓN DEL ASESOR

DOCUMENTO DEL ACTA DE SUSTENTACIÓN

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO I: MARCO METODOLÓGICO	15
1.1 Tipo de investigación	15
1.2 Metodología	15
1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población _____ Situación Clínica)	17
1.4 Viabilidad y pertinencia de la pregunta	17
1.5 Metodología de Búsqueda de Información	18
1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas.....	28
CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO	30
2.1 Artículo para revisión	30
2.2 Comentario Crítico	33
2.3 Importancia de los resultados	36
2.4 Nivel de evidencia y grado de recomendación	37
2.5 Respuesta a la pregunta	37
RECOMENDACIONES	38
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39

RESUMEN

Los beneficios de la leche materna en la salud de los recién nacidos prematuros es de conocimiento amplio y la administración de la leche humana a los lactantes como alimento ideal sobre cualquier otro es de gran relevancia clínica y social. El efecto protector frente a la enterocolitis necrotizante (NEC) ha sido muy bien estudiado, pero hacía falta comparar diferentes dosis de leche materna como efecto protector. La presente investigación secundaria titulada como revisión crítica: Efecto protector de la leche materna en recién nacidos prematuros, tuvo como objetivo evaluar el efecto protector de la leche materna en los recién nacidos prematuros. La pregunta clínica fue: ¿Cuál es el efecto protector de la leche materna en recién nacidos prematuros? Se utilizó la metodología Nutrición Basada en Evidencia (NuBE). La búsqueda de información se realizó en PUBMED, SCIENCE DIRECT, COCHRANE encontrando 128 artículos, siendo seleccionados 25 que han sido evaluados por la herramienta para lectura crítica CASPE, seleccionándose finalmente el metaanálisis titulado como Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. El cual posee un nivel de evidencia A II y Grado de Recomendación fuerte, de acuerdo a la expertise del investigador. El comentario crítico permitió concluir que la leche materna ejerce un efecto protector frente la enterocolitis necrotizante a cualquier dosis, más aún si es leche materna exclusiva.

Palabras clave: leche materna, lactancia materna, recién nacidos prematuros, enterocolitis necrotizante.

ABSTRACT

The benefits of breastfeeding for the health of premature newborns is widely known, and the breast milk administration process for infants as an ideal food it has an important clinical and social relevance. The protective effect against necrotizing enterocolitis (NEC) has been very well studied, but it was necessary to compare different doses of breast milk as a protective effect. This secondary scientific investigation is a critical review and it is titled: Protective effect of breast milk in premature infants, and it had the objective of evaluate the protective effect of breast milk in premature infants. The clinical question was: What is the protective effect of breast milk in premature infants? The Evidence-Based Nutrition (NuBE) methodology was applied. The literature search was carried out in PUBMED, SCIENCE DIRECT, COCHRANE, finding 128 articles, of which 25 were selected that have been evaluated by the CASPE tool for critical reading. Finally, the meta-analysis "Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis" was selected. This meta-analysis has a level of evidence A II and a strong GRADE recommendation, according to the researcher's expertise. The conclusion was that breast milk exerts a protective effect against necrotizing enterocolitis at any dose, even more so if it is exclusive breast breastfeeding.

Key words: breast milk, breastfeeding, premature newborns, necrotizing enterocolitis.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos vivos antes de las 37 semanas de gestación son conocidos como prematuros. Éstos se dividen en función de la edad gestacional, en prematuros extremos (menos de 28 semanas), muy prematuros (28 a 32 semanas), prematuros moderados a tardíos (32 a 37 semanas). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) a nivel mundial se estima que cada año hay alrededor de 15 millones de niños prematuros que representan del 5% al 18% de los recién nacidos. Alrededor de un millón de muertes se dan por complicaciones relacionadas con la prematuridad.¹

En el Perú según la Dirección General de Epidemiología (DGE) la tasa de nacimientos prematuros es de 7% de los nacidos vivos, cifra que se ha mantenido estable desde el 2015. En 2019, el 26% de las defunciones neonatales corresponden a neonatos con peso menor de 1000 gramos, el 18% con pesos entre 1000 y 1500 gramos y un 26% a neonatos con peso entre 1500 y 2499 gramos. Con respecto a la edad gestacional, el 23% de las defunciones ocurrió en prematuros muy extremos (menos de 28 semanas de gestación), y un 29% en neonatos a término. La primera causa de defunción neonatal es la relacionada a prematuridad-inmaturidad (30%). Hasta la publicación del Boletín Epidemiológico del Perú SE 46-2019, se había reportado 1 857 defunciones de neonato, siendo los departamentos con mayor incremento de defunciones Piura, Lambayeque, La Libertad, Junin, Arequipa y Pasco según reportes del Centro Nacional de Epidemiología, Prevención y Control de Enfermedades (CDC) que notificaron de 6 a 8 prematuros por cada 100 nacimientos. La proporción de prematuros fallecidos con respecto al total de defunciones neonatales notificados para el 2019 en Tumbes, San Martín, Pasco, Ancash, Tacna, Callao, Piura y Lima registraron proporciones por encima del 74%.

²

La prematuridad representa la principal causa de muerte infantil en menores de cinco años, debido a complicaciones en el parto y muchos de los que sobreviven

pueden sufrir algún tipo de discapacidad relacionadas al aprendizaje, problemas visuales y auditivos en el futuro. De allí la importancia de realizar intervenciones de salud para prevenir las muertes y mejorar el estado de salud de este grupo poblacional.

Se estima que alrededor de las tres cuartas partes de ellos pueden salvarse con una atención sencilla y costoeficaz ¹. La instauración y mantenimiento en el tiempo de la lactancia materna en los bebés prematuros es una de ellas.

El presente trabajo de investigación se fundamenta en que la leche materna en recién nacidos prematuros ejerce un efecto protector de su salud. La leche materna es el alimento idealmente diseñado por la naturaleza para el recién nacido y más aún en los recién nacidos prematuros, sin embargo, la realidad nos muestra una práctica cada vez menor. Hipotéticamente si todos los niños fueran amamantados, cada año se salvarían aproximadamente 823 000 vidas de niños menores de 5 años. A nivel mundial, solo un 40% de los lactantes menores de seis meses reciben leche materna como alimentación exclusiva. ^{1,3}

Y esta práctica es aún menor en recién nacidos prematuros, por las dificultades propias fisiológicas que atraviesan los infantes y muchos de los más pequeños pueden requerir internamiento en las Unidades de Cuidados Intensivos o intermedios que la aleja del apego materno y reduce las posibilidades de una lactancia exitosa.

En el Perú según la Encuesta Demográfica y de Salud Familiar- ENDES 2018, la cifra nacional de lactancia materna alcanzó el 66.4%. De acuerdo al área de residencia, los mayores porcentajes se observaron en el área rural con el 79.6% y según regiones la sierra alcanzó 77,0%. Fue más elevado en aquellas/os cuyas madres tenían un nivel educativo de primaria o menos (80,5%).⁴

Son muchos los esfuerzos de las instituciones de salud para instaurar y mantener la lactancia materna, por ello la OMS y el UNICEF (Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia) recomiendan que la lactancia se inicie en la primera hora de vida;

que el lactante solo reciba leche materna, sin ningún otro alimento ni bebida, ni siquiera agua; que la lactancia se haga a libre demanda y que no se utilicen biberones, tetinas ni chupetes. ¹

Los beneficios de la lactancia materna para los niños son incalculables tanto en la salud como en la sociedad. Se ha evidenciado que la leche materna es un factor protector para varias enfermedades atópicas, infecciosas, cardiovasculares, leucemia, displacias broncopulmonares, la enterocolitis necrotizante, la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal tanto en bebés nacidos a término como en prematuros. También tiene un impacto positivo en el desarrollo neurológico, mejora el coeficiente intelectual y reduce el riesgo de trastorno por déficit de atención y trastornos generalizados del desarrollo y del comportamiento a mediano y largo plazo. La lactancia puede reducir el riesgo de síndrome de muerte súbita infantil en un 36% y prevenir el 13% de la mortalidad infantil en todo el mundo. Además, la lactancia materna es respetuosa con el medio ambiente; no deja huella ecológica en su producción y consumo. ⁵

Sin embargo, la instauración y mantenimiento de la lactancia materna es más complejo en bebés prematuros extremos o muy prematuros (28 a 32 semanas) ya que estudios exploran el efecto del tiempo de inicio de la lactancia materna sobre los primeros signos de peligro del recién nacido y la enfermedad grave. Según la evidencia muchas veces estos neonatos requieren atención especializada en las Unidad de Cuidados Intensivos. La sepsis neonatal es la causa del 24% de las muertes neonatales, más del 65% de las cuales ocurren en la etapa del recién nacido temprano (0-6 días). Diversos científica Raihana S, et al (2019) y Smith ER, et al (2017) los recién nacidos que inician la lactancia materna en la primera hora después del nacimiento tuvieron menores probabilidades de tener una enfermedad grave y menos riesgo de mortalidad neonatal a diferencia de los que iniciaron más tardíamente. Los bebés que inician la lactancia materna pasadas las 24 horas después del nacimiento tenían un riesgo 85% mayor de mortalidad neonatal en comparación con los lactantes que iniciaron la lactancia antes de las 24 horas después del nacimiento. ^{6,7}

Diversas investigaciones evidencian que los bebés extremadamente prematuros alimentados con leche materna propia de la madre o de donante tuvieron menos días con nutrición parenteral y alcanzaron una alimentación completa significativamente antes que los alimentados con fórmula, también mostraron una tendencia hacia menos días de ventilación mecánica.⁸

Los increíbles avances de la ciencia en relación al tratamiento de los recién nacidos prematuros ha dado lugar al aumento de la supervivencia y a su vez aumento de las morbilidades a mediano y largo plazo; una de las más comunes es el aumento de incidencia de retinopatía del prematuro que es una de las principales causas de ceguera infantil a nivel mundial. Diversos estudios mostraron que la incidencia general de la retinopatía total o severa fue menor en lactantes alimentados con leche materna incluso si no es exclusiva frente a los alimentados con fórmula, esto podría deberse a sus componentes antioxidantes e inmunoprotectores.^{9, 10, 11}

Se ha evidenciado que la leche materna exclusiva o parcial puede disminuir significativamente las complicaciones asociadas a la alimentación como la intolerancia, sepsis de aparición tardía y la gravedad de la enterocolitis necrotizante (NEC) en bebés prematuro. Pese que muchos estudios señalan que el beneficio protector puede darse a cualquier dosis es mejor en aquellos alimentados con una alta proporción de leche materna.^{12, 13, 14, 15, 16}

Aunque la evidencia aún no es clara si la leche materna de donante tiene los mismo efectos protectores que la leche materna de la propia madre. Se ha observado que la reducción del riesgo es estadísticamente significativa en estudios en los que los bebés prematuros reciben tanto la propia leche materna como la donada, en la reducción de la incidencia de NEC y la estancia hospitalaria frente al uso de fórmulas para prematuros. Los beneficios en la salud del lactante son innumerables incluso para las instituciones de salud y el estado en términos de menor costo por las reducciones en el riesgo de NEC en general, la cirugía para NEC, sepsis y lo más importante la muerte infantil.^{12, 13, 14, 15, 16}

Esta investigación se justifica porque permite motivar a los profesionales de nutrición sobre la importancia de trabajar como parte del equipo multidisciplinario en la atención inmediata del recién nacido con la administración de leche materna como primer alimento idealmente diseñado para este grupo poblacional además de aportar con conocimientos en la mejora de los servicios de maternidad de nuestras instituciones de salud como pilar indispensable para el logro del inicio de la lactancia materna exclusiva en los lactantes prematuros, para ello se requiere todo el apoyo del sistema de salud y que las madres se sientan apoyadas para que no lo abandonen y continúen con la práctica de la lactancia materna.

Asimismo, esta investigación, permitirá incorporar un criterio de elección del mejor artículo seleccionado mediante CASPe.¹⁷

El objetivo fue realizar una revisión crítica sobre la importancia de evaluar el efecto protector de la leche materna en los recién nacidos prematuros y específicamente frente al NEC.

Esta investigación orienta a los profesionales de salud a conocer los beneficios de la lactancia materna en la salud de los recién nacidos prematuros a corto y largo plazo incluso a ver las ventajas económicas y sociales que conlleva priorizar la lactancia materna en este grupo poblacional.

Finalmente, este estudio se convertirá en referencia para nuevos estudios en beneficio de los pacientes prematuros, sus madres y de las instituciones de salud.

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 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 y Dimensium,

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

- 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 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	Preguntas que debe contener obligatoriamente
A I	Ensayo clínico aleatorizado	Preguntas del 1 al 7
A II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 7
B I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y preguntas 6 y 7
B II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 5
B III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 8
C I	Ensayo clínico aleatorizado o no aleatorizado	Preguntas del 1 al 3 y pregunta 7
C II	Metaanálisis o Revisión sistemática	Preguntas del 1 al 4
C III	Estudios prospectivos de cohorte	Preguntas del 1 al 6

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

Grado de Recomendación	Estudios evaluados
FUERTE	Ensayos clínicos aleatorizados que respondan consistentemente las preguntas 7 y 8, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente las preguntas 4 y 6, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente las preguntas 6 y 8
DEBIL	Ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados que respondan consistentemente la pregunta 7, o Revisiones sistemáticas o metaanálisis que respondan consistentemente la pregunta 6, o Estudios de cohorte, que respondan consistentemente la pregunta 8

- 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 aplicación en la práctica clínica, su posterior evaluación y la actualización continua al menos cada dos años calendarios.

1.3 Formulación de la pregunta clínica según estrategia PS (Población 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

POBLACIÓN (Paciente)	Recién nacidos prematuros
SITUACIÓN CLÍNICA	Efecto protector de la leche materna
<p>La pregunta clínica es:</p> <p>¿Cuál es el efecto protector de la leche materna en recién nacidos prematuros?</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 en los recién nacidos prematuros y por ende una disminución de la morbilidad y mortalidad de los recién nacidos prematuros que es de interés mundial debido a la mayor incidencia de nacimientos prematuros en los últimos años y a una mayor sobrevivencia de estos. La pregunta es

pertinente debido a que se dispone de diversos estudios clínicos desarrollados a nivel internacional, lo cual genera una base bibliográfica completa sobre el tema y a su vez abre interrogantes para seguir investigando y aplicando la nutrición clínica en este grupo de riesgo

1.5 Metodología de 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 y Dimensions,

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

Tabla 4. Elección de las palabras clave

PALABRAS CLAVE	INGLÉS	PORTUGUÉS	OTRO IDIOMA	SIMILARES
Leche materna	Breastfeeding	lactância Materna	Allattamento al seno	Leche humana
Recién nacidos prematuros	Premature newborns	Intervenção nutricional	Neonati prematuri	Bebés prematuros

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	29/09/2020	Human milk AND Premature	72	10
	01/10/2020	breastmilk AND preterm neonates	10	1

	04/10/2020	effect of breast feeding AND preterm infant	14	10
Science direct	06/10/2020	Human milk OR Breastmilk AND Premature neonates OR Infant premature	20	2
Chrocrane	08/10/2020	Human milk OR Breastmilk AND Premature neonates OR Infant premature	12	2
TOTAL			128	25

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	Revista (año, volumen, número)	Link	Idioma	Método
Corpeleijn WE, et al.	Effect of Donor Milk on Severe Infections and Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants The Early Nutrition Study Randomized Clinical Trial	JAMA Pediatr. 2016 Jul 1;170(7):654-61.	https://jamanetwork.com/journals/jamapediatrics/fullarticle/10.1001/jamapediatrics.2016.0183	Inglés	Recolección de la web
Lewandowski AJ, et al.	Breast Milk Consumption in Preterm Neonates and Cardiac Shape in Adulthood	Pediatrics. 2016 Jul;138(1):e20160050	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198929/	Inglés	Recolección de la web
Lechner BE, et al.	Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed Human Milk A Systematic Review	Clin Perinatol. 2017 Mar;44(1):69-83.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S009551081630	Inglés	Recolección de la web

			1026?via%3Dihub		
Schneider N, et al.	Early Nutritional Interventions for Brain and Cognitive Development in Preterm Infants: A Review of the Literature.	Nutrients. 2017 Feb 23;9(3):187.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5372850/	Inglés	Recolección de la web
Cacho NT, et al.	Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review.	Clin Perinatol. 2017 Mar;44(1):49-67.	https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0095510816301075?via%3Dihub	Inglés	Recolección de la web
Altobelli E, et al.	The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Nutrients. 2020 May 6;12(5):1322.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284425/	Inglés	Recolección de la web
Zhang B, Xiu W, Dai Y, Yang C	Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis.	Medicine (Baltimore). 2020 Sep 11;99(37):e22166.	https://journals.lww.com/md-journal/Fulltext/2020/09110/Protecti	Inglés	Recolección de la web

			ve_effects_of_different_doses_of_human.74.aspx		
Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M, Suganuma H, Middleton PF, Makrides M, Collins CT.	A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants.	Nutrients. 2018 May 31;10(6):707.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6024377/	Inglés	Recolección de la web
Dorling J, et al.	Investigators Group. Controlled Trial of Two Incremental Milk-Feeding Rates in Preterm Infants.	N Engl J Med. 2019 Oct 10;381(15):1434-1443.	https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1816654?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed	Inglés	Recolección de la web

Huang J, Zhang L, Tang J, Shi J, Qu Y, Xiong T, Mu D.	Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis.	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019 Mar;104(2):F128-F136.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29907614/	Inglés	Recolección de la web
Zhou J, Shukla VV, John D, Chen C.	Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis.	Pediatrics. 2015 Dec;136(6):e1576-86.	https://pediatrics.aappublications.org/content/136/6/e1576.long	Inglés	Recolección de la web
Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R.	Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update.	J Perinatol. 2016 Nov;36(11):913-920.	https://www.nature.com/articles/jp201698	Inglés	Recolección de la web
Ginovart G, Gich I, Verd S.	Human milk feeding protects very low-birth-weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis.	J Matern Fetal Neonatal Med. 2016 Dec;29(23):3790-5.	https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/14767058.2016.1145648?journalCode=ijmf20	Inglés	Recolección de la web

Ford SL, Lohmann P, Preidis GA, Gordon PS, O'Donnell A, Hagan J, Venkatachalam A, Balderas M, Luna RA, Hair AB	Improved feeding tolerance and growth are linked to increased gut microbial community diversity in very-low-birth-weight infants fed mother's own milk compared with donor breast milk.	Am J Clin Nutr. 2019 Apr 1;109(4):1088-1097.	https://academic.oup.com/ajcn/article/109/4/1088/5455606	Inglés	Recolección de la web
Yu F, Cao B, Wen Z, Li M, Chen H, Xie G.	Is Donated Breast Milk Better Than Formula for Feeding Very Low Birth Weight Infants? A Systematic Review and Meta-Analysis. Worldviews Evid	Based Nurs. 2019 Dec;16(6):485-494.	https://sigmapubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/wvn.12410	Inglés	Recolección de la web
Tewari VV, Dubey SK, Kumar R, Vardhan S, Sreedhar CM, Gupta G.	Early versus Late Enteral Feeding in Preterm Intrauterine Growth Restricted Neonates with Antenatal Doppler	J Trop Pediatr. 2018 Feb 1;64(1):4-14.	https://academic.oup.com/tropej/article/64/1/4/3084724	Inglés	Recolección de la web

	Abnormalities: An Open-Label Randomized Trial.				
Huang P, Zhou J, Yin Y, Jing W, Luo B, Wang J.	Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: a systematic review and meta-analysis.	Br J Nutr. 2016 Jul;116(1):132-41.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27181767/	Inglés	Recolección de la web
Li Y, Liu X, Modi N, Uthaya S.	Impact of breast milk intake on body composition at term in very preterm babies: secondary analysis of the Nutritional Evaluation and Optimisation in Neonates randomised controlled trial.	Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2019 May;104(3):F306-F312.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30007939/	Inglés	Recolección de la web
Hair AB, Rechtman DJ, Lee ML, Niklas V.	Beyond Necrotizing Enterocolitis: Other Clinical Advantages of an Exclusive Human Milk Diet.	Breastfeed Med. 2018 Jul/Aug;13(6):408-411.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6065515/	Inglés	Recolección de la web

Nandakumar A, Pournami F, Prabhakar J, Nair PMC, Jain N.	Exclusive Breast Milk vs. Hybrid Milk Feeding for Preterm Babies-A Randomized Controlled Trial Comparing Time to Full Feeds.	J Trop Pediatr. 2020 Feb 1;66(1):38-45.	https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31074827/	Inglés	Recolección de la web
Brown JVE, Walsh V, McGuire W.	Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants.	Cochrane Database Syst Rev. 2019 Aug 12;8(8):CD002972.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6710607/	Inglés	Recolección de la web
Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J.	Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants.	Cochrane Database Syst Rev. 2018 Sep 7;9(9):CD011921.	https://www.cochranelibrary.com/cd/sr/doi/10.1002/14651858.CD011921.pub2/full	Inglés	Recolección de la web
Quigley M, Embleton ND, McGuire W.	Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants.	Cochrane Database Syst Rev. 2019 Jul 19;7(7):CD002971.	https://www.cochranelibrary.com/cd/sr/doi/10.1002/14651858.CD002971.pub5/full	Inglés	Recolección de la web

Villamor-Martínez E, Pierro M, Cavallaro G, Mosca F, Kramer BW, Villamor E.	Donor Human Milk Protects against Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Nutrients. 2018 Feb 20;10(2):238.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852814/pdf/nutrients-10-00238.pdf	Inglés	Recolección de la web
Sun H, et al.	A randomized controlled trial protocol comparing the feeds of fresh versus frozen mother's own milk for preterm infants in the NICU	Trials. 2020 Feb 11;21(1):170.	https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7014600/	Inglés	Recolección de la web

1.6 Análisis y verificación de las listas de chequeo específicas

Para este punto se evaluaron 25 artículos mediante el “Critical Appraisal Skills Programme España (CASPe)”, mediante su lista de chequeo (tabla 7). Posteriormente se obtuvieron 6 artículos que recibieron un puntaje adecuado y se clasificó según su nivel de evidencia y grado de recomendación. Se seleccionó el artículo que mejor responde a la pregunta clínica teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, tal como se observa en la tabla 1 y 2.

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

Título del artículo	Tipo de investigación metodológica	Lista de chequeo empleada	Nivel de evidencia	Grado de recomendación
Effect of Donor Milk on Severe Infections and Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants The Early Nutrition Study Randomized Clinical Trial.	Ensayo	CASPE	A I	Fuerte
Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review.	Revisión	CASPE	A II	Fuerte
The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisión	CASPE	A II	Fuerte

Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis.	Metaanálisis	CASPE	A II	Fuerte
A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants.	Revisión	CASPE	A II	Fuerte
Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis.	Revisión	CASPE	A II	Fuerte
Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update.	Revisión	CASPE	A II	Fuerte

CAPÍTULO II: DESARROLLO DEL COMENTARIO CRÍTICO

2.1 Artículo para revisión

- a) **Título:** Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis.
- b) **Revisor:** Nery Maritza Quispe Camino
- c) **Institución:** Universidad Norbert Wiener, provincia y departamento de Lima-Perú
- d) **Dirección para correspondencia:** nery_m28@hotmail.com
- e) **Referencia completa del artículo seleccionado para revisión:**

Zhang B, Xiu W, Dai Y, Yang C. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 11;99(37):e22166. doi: 10.1097/MD.00000000000022166. PMID: 32925782; PMCID: PMC7489715.

- f) **Resumen del artículo original:**

Antecedentes

La supervivencia de los bebés prematuros, especialmente los de muy bajo peso al nacer, aumenta con los avances de las técnicas reproductivas y la perinatología, así como con el establecimiento extensivo de la unidad de cuidados intensivos neonatales. Sobre esta base la enterocolitis necrotizante neonatal (NEC) asociada con la alimentación y la infección neonatal tiene una tendencia creciente, que es una de las principales causas de muerte y discapacidad neonatal. La incidencia de NEC entre los bebés prematuros es alta, lo que resulta en una mortalidad extremadamente alta. Hasta donde sabemos, la NEC se ha relacionado con varios factores, incluidos el parto prematuro, el bajo peso corporal, las infecciones, la lesión

por reperfusión postipóxica y posisquémica en el tracto intestinal, así como la alimentación inadecuada.

Objetivos

Resumir la evidencia que se centra en los efectos de diversas dosis de leche materna sobre el riesgo de enterocolitis necrotizante neonatal (NEC).

Metodología

Los artículos elegibles en el estudio para este metaanálisis fueron aquellos que investigaban la asociación entre la leche materna y la NEC publicados antes del 26 de junio de 2019, en PubMed, EMBASE, la Biblioteca Cochrane, la base de datos VIP, la base de datos CNKI y la base de datos Wangfang. Los criterios incluidos fueron los siguientes: recién nacidos prematuros de <37 semanas; ensayos controlados aleatoriamente (ECAs); los alimentados con leche materna o de donante; estudios centrados en la comparación de la leche materna y la leche de fórmula, con varias dosis de leche materna; y estudios relacionados con NEC.

Resultados

En total, seis estudios compararon la incidencia de NEC entre lactantes que recibieron leche materna exclusiva o fórmula exclusiva. La revisión mostró que la incidencia de NEC en los lactantes alimentados con leche materna exclusiva fue significativamente menor (RR = 0,24, IC del 95%: 0,08-0,77, $P < 0,05$).

Cinco estudios, compararon la incidencia de NEC entre los lactantes alimentados con leche materna exclusiva o con leche materna parcial. La revisión mostró que la incidencia de NEC en los lactantes alimentados con leche materna exclusiva fue significativamente menor que la de la leche materna parcial (RR = 0,54, IC del 95%: 0,36–0,79, $p < 0,05$).

Nueve estudios compararon las incidencias de NEC entre los lactantes alimentados principalmente con leche materna o principalmente con fórmula. Los datos indicaron que la incidencia de NEC en los lactantes alimentados principalmente con leche materna fue significativamente menor que la de principalmente fórmula (RR = 0,50, IC del 95%: 0,30–0,83, $p < 0,05$).

Once estudios compararon la incidencia de NEC entre los lactantes alimentados con leche materna exclusiva y cualquier fórmula, que indicaron que la incidencia de NEC en los lactantes alimentados con leche materna exclusiva fue significativamente menor que la de cualquier fórmula (RR = 0,49, IC del 95%: 0,34-0,71, $p < 0,05$).

Conclusiones

Se concluyó que la leche materna exclusiva y la leche materna parcial redujeron la incidencia de NEC en bebés prematuros, especialmente en aquellos alimentados con una alta proporción de leche materna.

2.2 Comentario Crítico

El estudio que fue sometido a esta revisión se seleccionó entre 25 artículos que cumplieron con los criterios de aceptabilidad y obtuvo la mayor clasificación con la Herramienta metodológica CASPe, el artículo presenta como título: Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. El cual se relaciona directamente con el objetivo del estudio referente al efecto protector de la leche materna de los prematuros, estudiado desde el punto de vista de que la lactancia materna exclusiva o parcialmente tiene efectos protectores frente a la Enterocolitis Necrotizante en recién nacidos prematuros, además son un grupo muy vulnerable a padecer estas complicaciones en su salud.

En relación a los aspectos teóricos y antecedentes expresados en la introducción del artículo se muestran los beneficios de la leche materna en el estado de salud de los recién nacidos prematuros frente al uso de fórmulas para prematuros específicamente en la protección de la NEC. Además, se plateó como objetivo de investigación evidenciar los efectos protectores de varias dosis de leche materna sobre NEC.

De acuerdo con la metodología planteada por los autores, el metaanálisis estuvo conformado por 12 Ensayos Clínicos Aleatorizados publicados antes de junio del 2019, que cumplieron con el criterio de inclusión y comprendieron a un total de 2677 lactantes. La búsqueda de los estudios se realizó en inglés y chino, lo que pudo disminuir el espectro de búsqueda de más investigaciones que respondan al objetivo plateado.

La Revisión hace referencia a estudios realizados es en recién nacidos menores de 33 semanas de edad gestacional o en aquellos cuyos pesos son inferiores a 1500g que son más vulnerables de padecer diferentes morbilidades relacionadas a la prematuridad. Sin embargo, esta investigación plateó analizar los beneficios de la leche humana frente a la NEC en bebés menores de 37 semanas, es decir dar mayor amplitud a la muestra al incluir a todos los

prematurados, pero de los 12 ECAs revisados, sólo 3 estudios son en mayores de 35 semanas de edad gestacional, por ello hace falta más investigaciones en los prematurados tardíos (de 35 a 37 semanas de edad gestacional).

Respecto al análisis de la sensibilidad, todos los estudios mostraron homogeneidad y representatividad satisfactoria. Los resultados del metaanálisis fueron fiables. Por otro lado en la evaluación de riesgo de sesgo, los estudios de Cross (1983) y O'Connor (2003) presentaron riesgo alto en el cegamiento de los evaluadores de los resultados, para estos casos se debe enfatizar que la falta de cegamiento o cegamiento roto es probable que influya en la evaluación de los resultados. Aunque se necesitan más ECA para validar aún más los resultados del estudio.

Los estudios que compararon los efectos de la leche materna en NEC se agruparon en 4 categorías: comparación leche materna exclusiva frente a fórmula exclusiva; comparación leche materna exclusiva frente a leche materna parcial; uso de principalmente leche materna frente a principalmente fórmula y comparación de leche materna exclusiva frente a cualquier fórmula.

La alimentación con leche materna podrían prevenir la aparición de NEC, debido a la gran gama de nutrientes bioactivos e inmunológicos que presenta la leche humana. Estos nutrientes son absorbidos más fácilmente por el tracto gastrointestinal de lactante prematuro y esto podría disminuir la lesión y mejorar la barrera natural de la mucosa intestinal que favorecerá en gran medida la tolerancia alimentaria y reducción de complicaciones de NEC y posterior cirugía y reducción de la morbi mortalidad.

Los resultados encontrados en la revisión mostraron que existe una posible reducción de NEC con leche materna exclusiva o leche materna parcial en comparación con las fórmulas. Estos resultados concuerdan con otras revisiones sistemáticas y metaanálisis Altobelli E. y col. (2020)¹² y Cacho N. y col (2017)¹⁴. que resaltan los efectos protectores de la leche materna en la NEC del prematuro incluso cuando se comparan diferentes dosis de leche materna

frente a la fórmula. Además resaltan que los beneficios son mayores cuanto más leche materna reciba el recién nacido.¹⁹

En esta revisión no se realizó análisis de sub grupos de la gravedad de la NEC como sí lo hicieron Miller y Col (2018) donde hallaron que la lactancia materna exclusiva tiene beneficios significativos en la NEC grave, pero no hubo evidencia significativa cuando se brindaba leche materna parcial.²⁰

Es importante precisar que para este estudio cuando se evalúa la leche materna incluye tanto a la leche de la propia madre y la de donante sin categorizarlo o analizarlo como sub grupos, como sí lo hicieron Miller y Col (2018). Donde no detectaron diferencia significativa entre leche de la propia madre y leche de donante respecto a la protección frente a la NEC.¹⁹ Pero otros estudios encontraron que existe beneficios de la leche de donante frente a la fórmula para prematuro^{12,14} y tendría ventajas en la reducción de la estancia hospitalaria.²⁰ por lo que posteriores estudios podrían evaluar los beneficios de la leche de donante cuando la de la propia madre sea insuficiente o no esté disponible.

Existe la hipótesis que el proceso de pasteurización reduce nutrientes importantes que destruyen factores bioactivos, que se demuestra en un estudio realizado por Ford S y col (2019), donde encontraron que los bebés alimentados con leche materna propia de la madre frente a una leche de donante tienen una mayor diversidad microbiana y prevalencia de taxones que contienen microbios potencialmente beneficiosos. La alimentación con la leche de la propia madre se asocia con una mejor tolerancia a la alimentación y una disminución de los riesgos de NEC y puede estar asociada con una disminución general de la morbilidad grave.²⁰

En la discusión de resultados, se compara adecuadamente con otros estudios acordes con la temática planteada, sin embargo, señalan que nunca antes se había planteado una correlación entre la incidencia de la NEC y la proporción de leche materna sin embargo, diversos estudios reportan que cualquier dosis

de leche materna reducen la incidencia de NEC y cuanto más dosis sea el efecto protector será mayor. ^{12, 14, 19, 21, 22}

El autor concluye que la leche materna es eficaz para prevenir NEC, y habría una correlación negativa entre la ingesta de leche materna y la incidencia de NEC. El metaanálisis demostró que los bebés prematuros alimentados con leche materna mostraron una menor incidencia de NEC que los alimentados con leche de fórmula, especialmente los alimentados principal o completamente con leche materna. Sin embargo, hace falta investigar el efecto protector en los sub grupos NEC y comparar los beneficios de la leche materna propia de la madre y de donante. De acuerdo a la experiencia profesional se ha previsto inconvenientes al brindar leche materna exclusiva en los recién nacidos prematuros debido a la falta de políticas y/o incumplimiento de las mismas en los centros hospitalarios que velen por la seguridad del paciente y el derecho de la madre de amamantar a su bebé. Además de la falta de conocimientos y sensibilidad del personal de salud que debería estar empoderado en este tema.

2.3 Importancia de los resultados

A pesar que existen pruebas suficientes para asegurar que se puede prevenir la aparición de NEC administrando leche materna en recién nacidos prematuros y que cualquier dosis de leche materna tiene efectos positivos. Esta práctica no siempre se realiza en los centros hospitalarios de nuestro país; además, nos encontramos ante un panorama de deficiente capacidad logística y de investigación para formar centros de recolección y bancos de leche en nuestras instituciones de salud que pudieran no solo reducir los casos de NEC sino también disminuir las complicaciones de prematuridad en los recién.

La importancia radica en capacitar y sensibilizar a las autoridades y a todo el personal de salud para manejar estrategias contundentes que aseguren la admiración de la leche materna a los recién nacidos prematuros si fuera posible de la propia madres y si no, de donantes. Para ello los comités de lactancia materna de los centros de salud deberían estar empoderados y ser los más

interesados en llevar a cabo estrategia para fomentar la lactancia materna a todo nivel. Así mismo se debe enfatizar en la necesidad urgente de aperturar centros de recolección de leche y bancos de leche en todos los centro hospitales de nuestro país. Actualmente existen 4 Bancos de Leche Humana, el del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP), el del Hospital Nacional San Bartolomé, el Hospital Regional “El Carmen” de Huancayo y el Hospital Regional del Cusco ²³ que para 30,000 recién nacidos prematuros que cada año es insuficiente.

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 a 7 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 II 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 ¿Cuál es el efecto protector de la leche materna en recién nacidos prematuros?

El metaanálisis seleccionado para responder la pregunta reporta que existen pruebas suficientes para determinar el efecto protector de la leche materna en los recién nacidos prematuros, específicamente sobre la prevención de la enterocolitis necrotizante y cuanto mayor es la dosis el efecto es aún mejor.

RECOMENDACIONES

Se recomienda:

1. La difusión de los resultados de la presente investigación en todos los niveles de la salud y específicamente en las áreas de atención ginecológica y perinatal. Es allí donde el personal de primera línea médicos, enfermeras, nutricionistas, obstetras y técnicos está en contacto directo con la diada madre hijo y puede hacerse la diferencia para una lactancia materna exitosa. Sin embargo, para que las madres no la abandonen todo personal de salud debe ser capacitado y sensibilizado en el tema.
2. Demostrar que un abordaje multidisciplinario de la administración de la leche humana en los centros de UCIN de los hospitales de recién nacidos prematuros es posible y debiera hacerse siguiendo protocolos ya estandarizados y que el profesional nutricionista capacitado debe involucrarse en el trabajo para el éxito de la administración de la leche materna en este grupo poblacional.
3. La implementación de estrategias contundentes y oportunas para fomentar la administración de la leche materna propia de la madre o de donante en los recién nacidos prematuros como alimento ideal y de preferencia frente al uso de fórmulas en todos los niveles de la salud. Para ello debieran todos los hospitales fomentar la creación de centro de recolección con objetivos a corto o mediano plazo de convertirse en Bancos de leche Humana y más específicamente el Hospital Nacional Hipólito Unanue por ser un hospital amigo de la lactancia materna debiera ya implementar mínimamente su centro de recolección de leche.
4. El desarrollo de investigaciones primarias sobre la temática abordada que permitan en el campo profesional de nutrición de nuestra realidad peruana, y validar estos resultados pues son escasas las investigaciones clínicas en nuestro país relacionadas con el tema.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Parto prematuro. Disponible en <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth> (2018) , consultado el 1 de octubre de 2020.
2. Boletín epidemiológico del Perú. 2019. VOLUMEN 28 - SE 46. <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/46.pdf>
3. C. Victora, R. Bahl, A. Barros, G.V.A Franca, S. Horton, J. Krasevec, S. Murch, M. J. Sankar, N. Walker, and N. C. Rollins. 2016. "Breastfeeding in the 21st Century: Epidemiology, Mechanisms and Lifelong Effect." *The Lancet* 387 (10017):475-490.
4. INEI. Perú Encuesta Demográfica y de Salud Familiar 2018. Informe Principal. Lima, Perú, mayo del 2019.
5. Brahm P, Valdés V. Beneficios de la lactancia materna y riesgos de no amamantar [The benefits of breastfeeding and associated risks of replacement with baby formulas]. *Rev Chil Pediatr.* 2017 Feb;88(1):7-14. Spanish. doi: 10.4067/S0370-41062017000100001. PMID: 28288222.
6. Raihana S, Dibley MJ, Rahman MM, Tahsina T, Siddique MAB, Rahman QS, Islam S, Alam A, Kelly PJ, Arifeen SE, Huda TM. Early initiation of breastfeeding and severe illness in the early newborn period: An observational study in rural Bangladesh. *PLoS Med.* 2019 Aug 30;16(8):e1002904. doi: 10.1371/journal.pmed.1002904. PMID: 31469827; PMCID: PMC6716628.
7. Smith ER, Hurt L, Chowdhury R, Sinha B, Fawzi W, Edmond KM; Neovita Study Group. Delayed breastfeeding initiation and infant survival: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2017 Jul 26;12(7):e0180722. doi: 10.1371/journal.pone.0180722. PMID: 28746353; PMCID: PMC5528898.
8. Hair AB, Rechtman DJ, Lee ML, Niklas V. Beyond Necrotizing Enterocolitis: Other Clinical Advantages of an Exclusive Human Milk Diet. *Breastfeed Med.*

- 2018 Jul/Aug;13(6):408-411. doi: 10.1089/bfm.2017.0192. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29877722; PMCID: PMC6065515.
9. Zhou J, Shukla VV, John D, Chen C. Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2015 Dec;136(6):e1576-86. doi: 10.1542/peds.2015-2372. Epub 2015 Nov 16. PMID: 26574589.
 10. Bharwani SK, Green BF, Pezzullo JC, Bharwani SS, Bharwani SS, Dhanireddy R. Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update. *J Perinatol*. 2016 Nov;36(11):913-920. doi: 10.1038/jp.2016.98. Epub 2016 Jul 14. PMID: 27416321.
 11. Ginovart G, Gich I, Verd S. Human milk feeding protects very low-birth-weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Dec;29(23):3790-5. doi: 10.3109/14767058.2016.1145648. Epub 2016 Feb 26. PMID: 26918740.)
 12. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2020 May 6;12(5):1322. doi: 10.3390/nu12051322. PMID: 32384652; PMCID: PMC7284425.)
 13. Zhang B, Xiu W, Dai Y, Yang C. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Sep 11;99(37):e22166. doi: 10.1097/MD.00000000000022166. PMID: 32925782; PMCID: PMC7489715.
 14. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. *Clin Perinatol*. 2017 Mar;44(1):49-67. doi: 10.1016/j.clp.2016.11.009. Epub 2016 Dec 24. PMID: 28159209.)
 15. Hair AB, Rechtman DJ, Lee ML, Niklas V. Beyond Necrotizing Enterocolitis: Other Clinical Advantages of an Exclusive Human Milk Diet. *Breastfeed Med*.

- 2018 Jul/Aug;13(6):408-411. doi: 10.1089/bfm.2017.0192. Epub 2018 Jun 7. PMID: 29877722; PMCID: PMC6065515.)
16. Yu F, Cao B, Wen Z, Li M, Chen H, Xie G. Is Donated Breast Milk Better Than Formula for Feeding Very Low Birth Weight Infants? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Worldviews Evid Based Nurs.* 2019 Dec;16(6):485-494. doi: 10.1111/wvn.12410. Epub 2019 Nov 19. PMID: 31743577.
 17. Redcaspe.org [internet]. Herramientas: Programa de habilidades en lectura crítica español. [Actualizado el 2020, citado el 12 de diciembre del 2020]. Disponible en: <http://www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos>.
 18. Corpeleijn WE, de Waard M, Christmann V, van Goudoever JB, Jansen-van der Weide MC, Kooi EM, Koper JF, Kouwenhoven SM, Lafeber HN, Mank E, van Toledo L, Vermeulen MJ, van Vliet I, van Zoeren-Grobben D. Effect of Donor Milk on Severe Infections and Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants: The Early Nutrition Study Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2016 Jul 1;170(7):654-61. doi: 10.1001/jamapediatrics.2016.0183. PMID: 27135598.
 19. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, McPhee AJ, Suganuma M, Suganuma H, Middleton PF, Makrides M, Collins CT. A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients.* 2018 May 31;10(6):707. doi: 10.3390/nu10060707. PMID: 29857555; PMCID: PMC6024377.
 20. Ford SL, Lohmann P, Preidis GA, Gordon PS, O'Donnell A, Hagan J, Venkatachalam A, Balderas M, Luna RA, Hair AB. Improved feeding tolerance and growth are linked to increased gut microbial community diversity in very-low-birth-weight infants fed mother's own milk compared with donor breast milk. *Am J Clin Nutr.* 2019 Apr 1;109(4):1088-1097. doi: 10.1093/ajcn/nqz006. PMID: 30982856; PMCID: PMC6462428.
 21. Nandakumar A, Pournami F, Prabhakar J, Nair PMC, Jain N. Exclusive Breast Milk vs. Hybrid Milk Feeding for Preterm Babies-A Randomized Controlled Trial Comparing Time to Full Feeds. *J Trop Pediatr.* 2020 Feb 1;66(1):38-45.

doi: 10.1093/tropej/fmz028. Erratum in: J Trop Pediatr. 2020 Feb 1;66(1):110.
PMID: 31074827.

22. Zukova S, Krumina V, Buceniece J, Breastfeeding preterm born infant: Chance and challenge. International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine. February 2020.
23. León Z , Villanueva C, Dávila C Aliaga. Banco de Leche humana: Estrategia para la disminución de la morbilidad neonatal. INMP. Rev Peru Investig Matern Perinat 2016; 5(2):31-6.

ANEXO 1

N°	ARTÍCULO	TIPO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	TOTAL	NIVEL DE EVIDENCIA	GRADO DE RECOMENDACIÓN
1	Effect of Donor Milk on Severe Infections and Mortality in Very Low-Birth-Weight Infants The Early Nutrition Study Randomized Clinical Trial	Ensayo	2	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	21	A I	Fuerte
2	Breast Milk Consumption in Preterm Neonates and Cardiac Shape in Adulthood	Ensayo	2	2	2	1	1	1	2	2	1	1	2	17	B I	Fuerte
3	Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Fed Human Milk A Systematic Review	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	2	1	2		17	B I	Fuerte
4	Early Nutritional Interventions for Brain and Cognitive Development in Preterm Infants: A Review of the Literature.	Revisión	2	2	2	2	1	1	0	1	1	2		14	C II	Débil
5	Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review.	Revisión	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		20	A II	Fuerte
6	The Impact of Human Milk on Necrotizing Enterocolitis: A Systematic Review and Meta-Analysis.	Revisión	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		20	A II	Fuerte
7	Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis.	Metaanálisis	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		20	A II	Fuerte
8	A Systematic Review and Meta-Analysis of Human Milk Feeding and Morbidity in Very Low Birth Weight Infants.	Revisión	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2		20	A II	Fuerte
9	Investigators Group. Controlled Trial of Two Incremental Milk-	Ensayo	2	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	17	B I	Fuerte

	Feeding Rates in Preterm Infants.																
10	Human milk as a protective factor for bronchopulmonary dysplasia: a systematic review and meta-analysis.	Revisión	2	2	2	1	1	2	2	2	2	2	2	18	C II	Débil	
11	Human Milk Feeding as a Protective Factor for Retinopathy of Prematurity: A Meta-analysis.	Revisión	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	20	A II	Fuerte	
12	Systematic review and meta-analysis of human milk intake and retinopathy of prematurity: a significant update.	Revisión	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	20	A II	Fuerte	
13	Human milk feeding protects very low-birth-weight infants from retinopathy of prematurity: a pre-post cohort analysis.	Cohorte	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	0	20	B III	Fuerte	
14	Improved feeding tolerance and growth are linked to increased gut microbial community diversity in very-low-birth-weight infants fed mother's own milk compared with donor breast milk.	Ensayo	2	2	2	2	2	2	2	2	1	2	2	21	C II	Débil	
15	Is Donated Breast Milk Better Than Formula for Feeding Very Low Birth Weight Infants? A Systematic Review and Meta-Analysis. Worldviews Evid	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	0	1	2	2	15	C II	Débil	
16	Early versus Late Enteral Feeding in Preterm Intrauterine Growth Restricted Neonates with Antenatal Doppler Abnormalities: An Open-Label Randomized Trial.	Ensayo	2	2	2	2	0	2	2	2	0	0	2	16	C II	Débil	
17	Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: a systematic review and meta-analysis.	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	0	1	2	2	15	C II	Débil	
18	Impact of breast milk intake on body composition at term in very preterm babies: secondary analysis of the Nutritional Evaluation and	Ensayo	2	2	2	2	0	2	2	2	0	0	2	16	C II	Débil	

	Optimisation in Neonates randomised controlled trial.																
19	Beyond Necrotizing Enterocolitis: Other Clinical Advantages of an Exclusive Human Milk Diet.	Ensayo	2	2	2	2	1	2	2	2	0	0	2	17	C II	Débil	
20	Exclusive Breast Milk vs. Hybrid Milk Feeding for Preterm Babies-A Randomized Controlled Trial Comparing Time to Full Feeds.	Ensayo	2	2	2	1	1	1	2	2	2	2	2	19	B I	Fuerte	
21	Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low birth weight infants.	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	0	1	2		15	C II	Débil	
22	Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants.	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	2	2	2		18	C II	Débil	
23	Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants.	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	2	2	2		18	C II	Débil	
24	Donor Human Milk Protects against Bronchopulmonary Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	2	1	2		17	C II	Débil	
25	A randomized controlled trial protocol comparing the feeds of fresh versus frozen mother's own milk for preterm infants in the NICU	Revisión	2	2	2	2	0	2	2	2	1	2		17	C II	Débil	

