



Escuela de Obstetricia y  
Puericultura  
Campus San Felipe

# **Eficacia del suministro precoz de calostro a recién nacidos prematuros como profilaxis para la enterocolitis necrotizante: Una revisión panorámica.**

**Tesis para optar al grado de Licenciado en Obstetricia y Puericultura.**

Profesor Guía  
Ana María Silva Dreyer

Estudiantes  
Javiera Barraza Muñoz  
Carolina Briones Valdés  
Valentina Frez Salinas  
Nicole Lizama Pinto  
Carla Machuca Delgado  
Tamara Ortega Fernández  
Kiara Rodríguez Flores  
Divina Ruiz Oliarte

San Felipe, Diciembre 2021

## **AGRADECIMIENTOS**

En esta instancia queremos agradecer a todas las personas que participaron de esta investigación, en especial a Yoselyn Millón y Marvi Palominos, bibliotecarias pertenecientes a nuestra universidad, por su gran disposición y tiempo entregado cada vez que necesitábamos de su ayuda durante todo este proceso.

## ÍNDICE

CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS .....	5
1.1 Introducción.....	5
1.2 Objetivo general.....	9
1.3 Objetivos específicos.....	10
CAPÍTULO 2: MÉTODO .....	11
2.1 Tipo de revisión.....	11
2.2 Protocolo de estudio.....	11
2.3 Criterios de elegibilidad .....	12
2.4 Estrategia de búsqueda.....	12
2.5 Lista de datos .....	13
2.6 Extracción de datos .....	14
2.7 Procesamiento y análisis de datos .....	14
CAPÍTULO 3: RESULTADOS.....	16
3.1 Selección, estudios incluidos.....	16
3.2 Características de los estudios .....	18
3.3 Riesgo de sesgos .....	20
3.4 Hallazgos acerca de los efectos del suministro precoz de calostro en R.N. prematuros. ....	21
3.5. Beneficios adicionales reportados .....	28
CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES. ....	34
4.1 Discusión.....	34
4.2 Conclusiones .....	36
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	38
6.1 Referencias bibliográficas, introducción, método y discusión .....	38
6.2 Referencias bibliográficas revisión panorámica (RR).....	40
ANEXOS.....	47
ANEXO N°1: Estrategia de búsqueda. ....	47
ANEXO N°2: Camino de búsqueda. ....	53
ANEXO N°3: Descripción de estudios incluidos parte I.....	67
ANEXO N°4: Descripción de estudios incluidos parte II.....	76
ANEXO N° 5. Tabla análisis de resultados .....	97

## RESUMEN

**Antecedentes** La prematuridad extrema conlleva a una inmadurez de los sistemas del recién nacido, entre ellos, el sistema digestivo, siendo el problema más relevante y de un alto porcentaje de mortalidad, la enterocolitis necrotizante (ECN). Por lo anterior, se deben poner en un régimen cero estandarizado a estos recién nacidos. Sin embargo, se han realizado diversos estudios sobre la administración precoz de dosis pequeñas de calostro como medida profiláctica de ECN y otras patologías, en los cuales se comprueba que esta práctica es segura, aunque no son concluyentes en relación con el resultado (1). En Chile, existen hospitales que actualmente están realizando esta praxis, pero aún no se cuenta con suficiente evidencia para adoptar esta medida como política nacional (2)(3). Surge la interrogante acerca si en los recién nacidos prematuros, el suministro de calostro precoz fortalece el sistema inmunológico y previene la ECN, acorde a la evidencia existente a la fecha.

**Objetivo** Describir los hallazgos de estudios acerca de los efectos del suministro precoz de calostro en recién nacidos prematuros. Lo anterior con el fin de ampliar el marco de referencia acerca del tema, que entregue antecedentes para la formulación de protocolos de investigación de la materia en Chile, y que aporte a la discusión de las políticas nacionales de manejo de recién nacidos prematuros.

**Método** Revisión panorámica, a partir de un protocolo de estudio preestablecido, y siguiendo las indicaciones de PRISMA. Se realizó una búsqueda en las principales bases de datos de artículos científicos de salud, a partir de palabras clave en lenguaje natural y controlado, en la que se incluyeron estudios de diversos diseños (experimentales y observacionales), en español e inglés, entre los años 2010 y 2020. La revisión y el análisis de los datos fue de alcance descriptivo, recurriendo a análisis de contenido cuantitativo y cualitativo.

**Resultados.** En estudios analizados, destacamos los resultados positivos los cuales se centraron en 2 grandes grupos, uno en que se prevenía la ECN por sí sola, y el otro que prevenía la muerte, existen varios estudios que señalan que los alimentados tempranamente dentro de las primeras 24 horas, disminuye significativamente tanto la ECN y muerte. También, en las comparaciones entre la leche materna, específicamente el calostro y otro tipo de alimentación. Existen datos que indican que la incidencia de ECN en lactantes fue menor en los alimentados con LM, demostrando que esta tiene más ventajas en los lactantes.

En los no concluyentes revisados, influyó la falta de población para obtener resultados, también el tiempo de administración del calostro, las diferencias en los tipos de calostro, al igual que la poca evidencia. Por otra parte, en los resultados negativos solamente se incluyó un estudio en el cual no se respetaron las indicaciones correspondientes al protocolo de administración. En cuanto a otros resultados, son varios los beneficios adicionales a la prevención de ECN consignados en los estudios, unos directamente asociados a indicadores de salud del recién nacido y otros asociados a los procedimientos y estadía hospitalaria, estos beneficios incluso se extienden al calostro de leche materna donada.

**Conclusiones.** Luego de evaluar los resultados obtenidos en esta revisión, recomendamos la administración de calostro en prematuros en la medida que se cuente con un protocolo aprobado ya que se observó una reducción en la incidencia de ECN relacionada a esta praxis. En relación con su seguridad, solo un estudio mencionó explícitamente que el suministro orofaríngeo de calostro es seguro en recién nacidos prematuros y mejoró su perfil inmunológico. Sin embargo, se infiere su ausencia de riesgo, ya que solamente en un estudio se observó un resultado negativo que estuvo relacionado con faltas al protocolo de administración aplicado al grupo en estudio. La presente investigación arroja otros resultados positivos del suministro precoz de calostro, no relacionados con la ECN. Las características beneficiosas propias de la leche materna se asocian a: disminución de sepsis, mejor respuesta inmunitaria, protección del tracto gastrointestinal, disminución del estado proinflamatorio del recién nacido prematuro, se logra una alimentación enteral completa en un tiempo más corto y finalmente, se observa que disminuye el tiempo de hospitalización.

**Palabras Clave:** Calostro, beneficios, prematuros, enterocolitis necrotizante, bajo peso.

## **CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS**

### **1.1 Introducción**

La prematuridad se define como el nacimiento que sucede antes de las 37 semanas de gestación o en la que el recién nacido haya pesado menos de 1.500 gramos. Las complicaciones que presenta la prematurez, aumentan a menor edad gestacional y a inferior peso al nacer, algunas dificultades suelen no presentarse en prematuros tardíos, debido a su mayor estancia en el útero. Por ende, un prematuro extremo, con menos de 28 semanas de gestación, tiene más probabilidades de presentar morbimortalidad (4), debido a eso, es considerado un importante problema de salud pública dentro de la obstetricia y la neonatología. Produce, además, un elevado costo económico, social y emocional, tanto para la familia, el centro asistencial y el equipo de salud. A nivel mundial, aproximadamente uno de cada 10 recién nacidos son prematuros (5).

La prematuridad trae consigo la inmadurez de los sistemas del cuerpo humano, lo que va a generar problemas al recién nacido para adaptarse al medio extrauterino. Presentan dificultades con: la termorregulación por una menor capacidad para conservar el calor, debido al escaso tejido adiposo, el que utilizan con esta finalidad; con el manejo hidroelectrolítico por las complicaciones para iniciar la alimentación enteral; con la hiperbilirrubinemia debido a la inmadurez hepática; con la retinopatía por alteraciones en la vascularización; entre otras. A la vez, existe el riesgo de una inadecuada coordinación de la succión y la deglución, debido a la inmadurez del sistema nervioso central (SNC), dificultando la lactancia materna, por lo que los prematuros menores a 32 o 33 semanas deben ser alimentados mediante sonda oro o nasogástrica (6). Otro riesgo asociado a esta inmadurez del SNC, es el desarrollo de una apnea central, en la que no hay una señal transmitida desde este sistema hacia los músculos respiratorios, por la inmadurez en el control encefálico del centro respiratorio. Es presumible que un recién nacido prematuro presente conducto arterioso persistente y complicación cardíaca.

Dentro de las dificultades renales que puede mostrar un prematuro está la acidosis metabólica, debido a la incapacidad de los riñones de excretar los ácidos fijos debido a su inmadurez (6).

Una de las problemáticas más relevantes del sistema digestivo, es la enterocolitis necrotizante (ECN), la cual es un síndrome de etiología multifactorial, que se caracteriza por sepsis de foco intestinal, con necrosis de la coagulación de la mucosa superficial, de extensión variable, que puede progresar a necrosis transmural con perforación intestinal única o múltiple y peritonitis secundaria. Afecta principalmente el íleon y el colon, pudiendo extenderse desde el estómago al recto. Presenta una incidencia que varía entre el 1% y 5% de los recién nacidos (RN) hospitalizados y entre el 3% y 12% de los menores de 1500g (1). Siendo ésta una de las principales emergencias quirúrgicas del periodo neonatal, a pesar del avance en el cuidado intensivo neonatal, persiste como una enfermedad grave, que puede llevar a la muerte del RN (7).

Las orientaciones de manejo a nivel de la comunidad internacional y en Chile, consisten en implementación de protocolos de alimentación estandarizados para lactantes de Muy Bajo Peso al Nacer (MBPN) los cuales han dado un resultado positivo frente a una exitosa alimentación temprana sin tasas de morbilidad importantes, y la aplicación de un régimen cero de alimentación en RN prematuros (8). Este último se ha aplicado durante muchos años en aquellos niños de mayor riesgo ante la creencia de que podría evitar la ECN. Lo anterior debido a estudios que demostraban que los recién nacidos que iniciaban una alimentación temprana, tienen más riesgo de presentar ECN (1)(9).

Generalmente, el régimen cero, que consiste en suprimir cualquier tipo de alimentación que estimula el tracto gastrointestinal, se recomienda en aquellos recién nacidos muy prematuros, quienes hayan sufrido una asfixia o presenten síndromes de dificultad respiratoria transitoria, insuficiencia renal aguda, atrofia esofágica, niños con cardiopatías y en el menor de 1.000 gr. con restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y/o Doppler alterado no más allá de 48 horas. Se sugiere que el tiempo recomendado de este régimen sea de 4 días post desaparición de imágenes radiológicas hasta los 10 días de ayuno (1).

Durante mucho tiempo, la alimentación enteral en prematuros o recién nacidos a término patológicos, era retrasada por varios días o semanas después del nacimiento ya que existía una preocupación por el compromiso respiratorio, de parte del equipo de salud, y su relación con el agravamiento de la enfermedad que cursaba o la posibilidad de causar enterocolitis necrotizante. Sin embargo, la secreción de hormonas intestinales y la motilidad intestinal en prematuros son estimuladas con la ingestión de leche, por lo que retrasar la ingesta de alimento puede disminuir la adaptación del tracto gastrointestinal resultando posteriormente en intolerancia. En contraste, el inicio precoz de la alimentación enteral con calostro podría fomentar el crecimiento y disminuir la duración de la nutrición parenteral y la estancia hospitalaria, siempre y cuando no presente un riesgo de padecer enterocolitis necrotizante (10).

En la última década se ha estado estudiando una medida profiláctica, consistente en el suministro temprano de calostro materno con pequeñas dosis, a prematuros aún extremos, y acorde a protocolos clínicos (11) (12). Ello basado en las conocidas propiedades del calostro materno, la que ha sido definida como la primera leche materna. Esta permite el transporte de sustancias inmunológicamente activas desde la sangre materna, que confieren una protección inmunológica a los RN (9). Sus bondades han sido ampliamente descritas, debido a que posee mayor cantidad de proteínas (97% en forma de inmunoglobulina A-IgA-), vitaminas liposolubles, lactoferrina, factor de crecimiento, Lactobacilos Bifidus, sodio y zinc, protege contra infecciones y alergias, puesto que transfiere inmunidad pasiva al recién nacido por absorción intestinal de inmunoglobulinas (13).

A nivel internacional se están desarrollando diversos estudios y metaanálisis que han establecido que la administración progresiva de leche materna en cantidades mínimas luego de unos días no implica riesgo o efectos adversos en recién nacidos prematuros, pero se debe individualizar el aporte dependiendo de la tolerancia del paciente (10). Durante un estudio realizado en 2014 donde se estudiaron 1.272 sujetos, los autores lograron determinar que por cada aumento acumulado de 100 ml/kg de leche humana que recibió un neonato en los primeros 14 días de vida, el riesgo de ECN o muerte disminuyó en un 13% (14).

Un hospital que ha sido pionero en este ámbito, al menos en nuestro país, y que además expuso con éxito en la Universidad Andrés Bello su experiencia de extracción de gotitas de calostro, fue el Hospital Dr. Gustavo Fricke. Este hospital implementó esta iniciativa desde el año 2013 en su servicio de neonatología, la cual ha permitido elevar en un 300% las altas de los recién nacidos hospitalizados desde el inicio de esta práctica (2). Gracias a esta medida el hospital ha demostrado que se pueden mejorar los niveles de lactancia materna exclusiva y que los efectos positivos en los recién nacidos se empiezan a ver al poco tiempo.

Otro establecimiento de salud en donde se lleva a cabo esta práctica es el Hospital Carlos Van Buren, el cual está ubicado en la Quinta Región de nuestro país, en el que también se han evidenciados buenos resultados respecto a la evolución de los recién nacidos prematuros. Lo anterior ha sido documentado en un estudio de tesis de pregrado de la escuela de Obstetricia y Puericultura de la Universidad de Valparaíso, Campus San Felipe, en la cual su objetivo principal era describir la opinión del equipo de salud de tres hospitales de la Quinta Región de Valparaíso sobre el uso de gotitas de calostro como factor protector de la Enterocolitis Necrotizante (11). De estos tres hospitales incluidos en la investigación, solo dos aplicaban la medida, y de la cual se obtuvo información de obstetras, neonatólogos y matronas acerca del tema a través de la información que manejan, su actitud frente al uso del calostro y los factores que impiden su implementación. En relación con la percepción de los profesionales incluidos en la investigación, la mayoría de ellos creen que la medida es protectora y solo 2 de los entrevistados no entregaron una respuesta, señalando que no hay muchos estudios que puedan respaldar sus opiniones. No obstante, aseguran los beneficios y propiedades protectoras generales del calostro (12). Los resultados fueron expuestos y discutidos en el XIII Congreso de Matronas y Matrones, realizado el año 2019 en la ciudad de Antofagasta, evidenciándose que esta materia es controversial (11).

También se ha tenido conocimiento de otros hospitales de alto nivel de complejidad de diversas regiones que, en sus unidades de cuidados intensivos neonatales han estado aplicando esta medida, como es el caso del Hospital Félix Bulnes a través de su protocolo denominado “Gotitas de Oro” (3). Es un trabajo multidisciplinario de los servicios de maternidad y neonatología que va

dirigido a los prematuros extremos, menores de 32 semanas y que hayan pesado menos de 1,5 kg. Para ello las matronas de Chile Crece Contigo o la unidad del recién nacido inmediato informan a las madres de la importancia de este calostro y sobre el proceso para su extracción. Luego del consentimiento de la madre, se extrae y se traslada al servicio de Neonatología donde es recibido y puesto en jeringas para suministrar al RN.

Dado lo anterior, se puede constatar que algunos hospitales de Chile han adoptado esta práctica de manera segura, pero dado que aún no existe una norma nacional sobre el uso de esta praxis, surge la interrogante con relación a qué se ha estudiado y qué cosas se han concluido acerca del suministro precoz de calostro a recién nacidos prematuros en hospitales chilenos que poseen UCI neonatal en donde se ejecuta esta práctica.

Junto con esto, aparecen otras interrogantes específicas en relación con los tipos de estudios que se han realizado acerca de este tema: diseño, en dónde y quiénes lo han llevado a cabo.

Si se han observado mejoras en la condición de los recién nacidos prematuros que han recibido terapia con calostro en comparación a los que no han recibido esta terapia, si se ha evidenciado una disminución del riesgo de ECN, además de saber si se han visto efectos adversos al realizar esta práctica en recién nacidos prematuros.

Con ello se espera ampliar el marco de referencia acerca del tema, que entregue antecedentes para la formulación de protocolos de investigación de la materia en Chile, y que aporte a la discusión de las políticas nacionales de manejo de recién nacidos prematuros.

## **1.2 Objetivo general**

El objetivo general del presente estudio es describir los hallazgos de estudios acerca de los efectos del suministro precoz de calostro en recién nacidos prematuros.

### **1.3 Objetivos específicos**

Los objetivos específicos del estudio son los siguientes:

- 1.3.1. Describir el tipo de estudios que evalúan el suministro precoz de calostro como medida profiláctica.
- 1.3.2. Sistematizar los resultados de estudios acerca de los beneficios inmunológicos y preventivos de ECN, y riesgos, del suministro precoz calostro en recién nacidos prematuros que puedan asociarse a prematuridad, expuestos en los estudios analizados.

## **CAPÍTULO 2: MÉTODO**

### **2.1 Tipo de revisión**

El siguiente estudio fue una revisión panorámica debido a que ésta nos permitió abordar diversas preguntas y sintetizar resultados en torno a éstas que son esenciales en esta área de manejo de prematuros en neonatología, como lo son: la población en la que se utiliza esta praxis, la seguridad y efectos de ésta, los múltiples nutrientes que podemos encontrar en el calostro. Además, nos permitirá identificar áreas de conocimiento insuficiente, resultados no conclusivos, que nos permitirá plantear aspectos que deberían seguir siendo investigados.

Esta revisión, al ser de un tipo amplia, permite abordar el análisis de múltiples aspectos de esta práctica, no solo nos restringe a un enfoque clínico o médico, sino que también nos permite incluir otros ámbitos, por ejemplo: el apego y cómo esta práctica afecta de manera positiva tanto al recién nacido como a la madre.

Otra razón por la cual se recurrió a la revisión panorámica es porque, aun siendo sistemática y científicamente válida, es más flexible en cuanto a la metodología ya que puede ser ajustada durante el proceso según los resultados que se vayan encontrando a lo largo del transcurso de la investigación.

### **2.2 Protocolo de estudio**

El presente estudio se orienta acorde a un protocolo de investigación, desarrollado y aprobado por la jefatura de cátedra de Bases de Investigación de la Escuela de Obstetricia y Puericultura, antes de su ejecución. Aun cuando los contenidos del protocolo se encuentran expresados en el presente documento, se puede acceder al documento del protocolo inicial aprobado vía solicitud de la jefatura de la cátedra a: [anamaria.silva@uv.cl](mailto:anamaria.silva@uv.cl).

## **2.3 Criterios de elegibilidad**

En la presente revisión se incluyeron diferentes estudios, acorde a los siguientes criterios de elegibilidad:

- Pacientes: Recién nacido (RN) prematuro/ bajo peso al nacer.
- Intervención: suministro precoz de leche materna (calostro) vía orofaríngea.
- Comparación: beneficios y/o desventajas observables del RN prematuro o de bajo peso al nacer después del uso de leche materna y de fórmula láctea.
- Resultados: los elementos de análisis que se contemplaron en este trabajo fueron seguridad, resultados de morbilidad favorables, sin resultados claros, resultados adversos que se presentan en los RN posterior al suministro de leche materna de forma precoz.
- Año: desde 2010 hasta 2020.
- Idioma: español, inglés, portugués.
- Tipo de estudios: Los trabajos que se consideraron en esta revisión fueron diseños diversos, tales como, experimentales, observacionales, casos y controles, cohortes.
- Cobertura geográfica: La búsqueda no excluyó países, en la medida en que las publicaciones estén en los idiomas señalados antes. Si se encontrasen estudios publicados en otros idiomas, pero cuyos títulos y resúmenes estén también en inglés, estos serán sólo listados y descritos en un cuadro anexo en la revisión, sin integrar sus resultados.

## **2.4 Estrategia de búsqueda**

### **2.4.1 Fuentes de información**

En este estudio se hizo uso de distintas bases de datos y estrategias específicas acorde a las indicaciones de cada una de ellas, de libre acceso o disponibles a través del sistema de bibliotecas de la universidad (SIBUVAL). Las bases que se consultaron son las siguientes: BIREME, EBSCO, Pubmed, Scielo, Medline, Science Direct (Elsevier).

### 2.4.2 Búsqueda según base de datos

A continuación, se presentan los aspectos generales de la búsqueda. El detalle se encuentra descrito en el anexo 1, en las diferentes tablas asociadas a la estrategia en cada base de datos.

- **Palabras clave.** Se utilizaron diversas palabras claves, en lenguaje natural y controlado (Mesh, DECs) de las diferentes bases, para facilitar la búsqueda. Las principales fueron: calostro, beneficios, leche materna, prematuros, enterocolitis necrotizante, recién nacidos bajo peso. El detalle por base de datos se encuentra en la tabla anexo N° 1.
- **Truncamiento.** Asimismo, mediante el uso de truncamiento (\*) se buscarán términos genéricos que pueden tener maneras distintas de ser escritas, aunque signifiquen lo mismo, por ejemplo: prematur\* (prematuros, prematuridad).
- **Filtros.** Al realizar las búsquedas se aplicaron filtros que ayudaron a formular una búsqueda más precisa, estos fueron el año (2010-2020) e idioma (español, inglés, portugués), y los Campos. Los campos utilizados para la primera selección corresponden a la búsqueda en el Título y resumen (tiabs).

### 2.5 Lista de datos

Las variables de estudio, tanto descriptivas como aquéllas que se corresponde con los objetivos específicos, fueron los siguientes:

- Referencia bibliográfica: autor, año, título.
- Palabras clave.
- Objetivo general.
- Tipo de estudio.
- Enfoque.
- Alcance.

- Diseño.
- Participantes.
- Muestra.
- Técnica de recolección de datos.
- Técnica de análisis.
- Tendencia prematuridad (prevalencia).
- Asociación de incidencia de enterocolitis necrotizante con el uso de calostro en prematuro

## **2.6 Extracción de datos**

Los datos de los registros o artículos de la primera selección, fue realizada manualmente a partir de la lectura de los títulos y resúmenes, extrayéndose desde los diferentes estudios encontrados en las bases de datos descritas anteriormente. Este paso fue realizado por dos a tres estudiantes, según la complejidad del estudio revisado, con apoyo de la docente guía de tesis. Los contenidos de interés, asociados a las variables de estudio, se registraron directamente en una matriz de análisis inicial en planilla Excel. Los campos de información de esta planilla fueron los siguientes: Autor, título, año publicación, palabras claves, objetivo, diseño, cobertura territorial, población, muestra, fuentes de información, intervención, protocolo de administración, tratamiento o situación de comparación.

## **2.7 Procesamiento y análisis de datos**

Para la decisión de qué estudios se seleccionaron para la revisión final de la presente revisión panorámica, cada estudio fue leído en su versión extensa por dos a tres estudiantes, de forma independiente. A partir de ello, se fue completando la matriz de análisis señalada en el punto anterior para los estudios que se consideraron pertinentes. En esta segunda lectura más extensa y profunda, se eliminaron varios trabajos. El proceso fue revisado por el profesor guía de la tesis, quien además apoyó la discusión en caso de discordancias entre los estudiantes revisores.

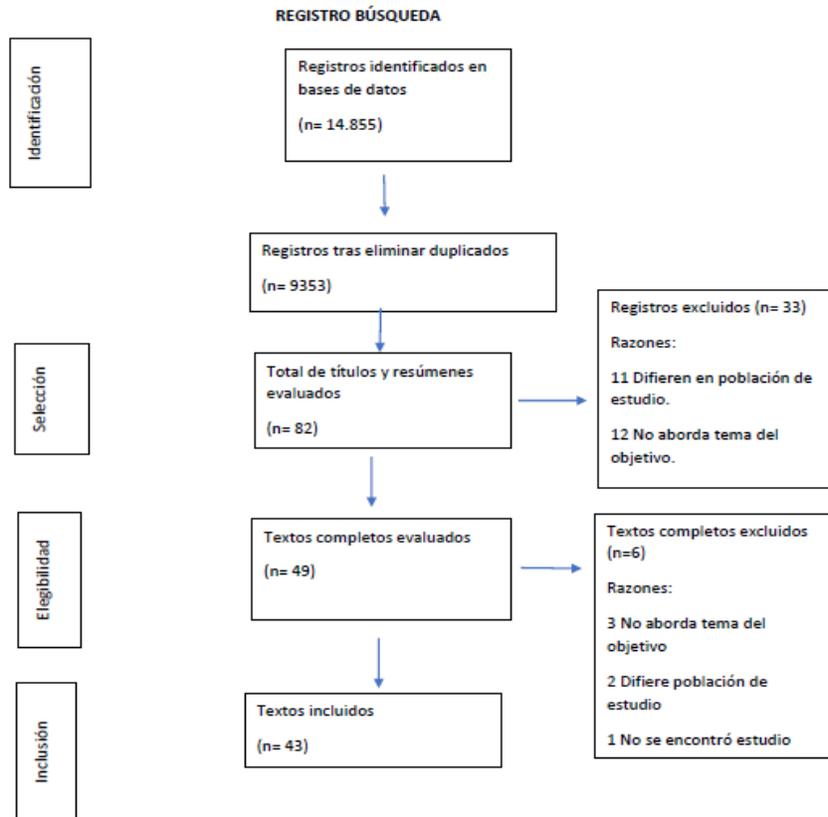
Una vez definidos los estudios de la selección final, los datos fueron sistematizados de modo cuantitativo para el primer objetivo de caracterización de los estudios, mediante tablas de frecuencia y porcentajes. Y para responder al segundo objetivo, se recurrió al análisis de contenido cualitativo para la agrupación y descripción de resultados.

## **CAPÍTULO 3: RESULTADOS**

### **3.1 Selección, estudios incluidos**

El número final de artículos/estudios seleccionados e incluidos en la presente revisión panorámica, es de 43 documentos.

Para el proceso de selección de los estudios a ser incluidos en la revisión panorámica, se siguieron los siguientes pasos de cribado descritos para revisiones panorámicas por PRISMA (transparent reporting of systematic reviews and meta-analyses, en <http://prisma-statement.org/Extensions/>), quienes han adoptado las definiciones de la colaboración Cochrane para revisiones sistemáticas. La selección se guió por las etapas de identificación, selección, elegibilidad e inclusión. En la siguiente tabla se registran las búsquedas en las bases de datos, número de artículos encontrados y duplicados, los excluidos, así como los textos que se incluyeron finalmente en este estudio.



**Razones de exclusión en la etapa de selección.** Al iniciar esta búsqueda en las diferentes bases de datos, arrojó un número de 14.855 estudios para revisar en primera instancia. Para reducir esta cifra elevada, el siguiente paso fue eliminar los duplicados, quedando un total de 9.353 estudios.

Si bien bajó la cantidad de estudios a revisar, esta seguía siendo una cifra elevada, por lo que se decidió evaluar que en el título se hablará ya sea de calostro, enterocolitis necrotizante o prematuros, o éste fuera relacionado al objetivo del estudio, disminuyendo el volumen de registros a 82 estudios.

De estos, se evaluó la adecuación del resumen de los artículos al objetivo y población de la presente revisión, resultando en 49 estudios a ser analizados a texto completo. Tras este análisis, finalmente se incluyeron 43 estudios en esta revisión.

### 3.2 Características de los estudios

**Estudios según continente.** En la tabla N°1 se muestra que la mayor frecuencia de estudios revisados se concentra en Norteamérica, mientras que, la menor cantidad de estudios se encuentran en Oceanía y Sudamérica.

Tabla N°1: Estudios por continentes		
Norteamérica	18	41.9%
Sudamérica	4	9.3%
Europa	8	18.6%
Asia	5	11.6%
Oceanía	1	2.3%
Internacional	1	2.3%
Sin información	6	14%
Total	43	100%

**Estudios según período de publicación.** En la tabla N° 2 se muestra que más de la mitad de los estudios revisados fueron publicados durante los años 2015 - 2019, siendo más del doble que la producción del quinquenio anterior. Además, se puede observar que durante el año 2020 se produjo un volumen de estudios publicados similar al primer quinquenio, tomando en cuenta que solo se trata de un año, da a entender que podría haber mayor interés por investigar el tema.

Tabla N°2: Estudios por quinquenios.		
Quinquenios	Frecuencia	Porcentaje
2010-2014	11	25.6%
2015-2019	23	53.5%
2020	9	20.9%
Total	43	100%

**Estudios según diseño.** En la tabla N°3 se observa que el diseño de investigación predominante en los estudios analizados, fueron las “Revisiones” con un porcentaje de 37,2%. Mientras que los diseños más escasos fueron los estudios “Cualitativos” y de “Cohorte” con un 2,3% cada uno. Cabe señalar que los ensayos clínicos y casos y controles, no superan un tercio de los estudios. Y los observacionales no alcanzan el 10%.

Tabla N°3: Estudios según diseño metodológico.		
Diseño	Frecuencia	Porcentaje
Cuantitativos	7	16.3%
Ensayos clínicos	7	16.3%
Casos y controles	8	18.6%
Revisiones	16	37.2%
Cualitativo	1	2.3%
Observacional	3	7.0%
Cohorte	1	2.3%
Total	43	100%

En la tabla N° 4 se observan los estudios clasificados según tamaño muestral, donde menos del 10% corresponden a estudios con tamaño muestral elevado o medianamente elevado, de más de 500, 1.000 o 5.000 participantes.

Tabla N°4: Estudios según tamaño muestral		
Tamaño muestral: rangos	Frecuencia	Porcentaje
Cualitativos	1	2.3%
Menos de 100 (1; 99)	5	11.6%
Menos de 1000 (500; 999)	2	4.7%
Menos de 200 (100;199)	4	9.3%
Menos de 500 (200; 499)	6	14%
Miles (1.000; 4.999)	1	2.3%
Miles (5.000; 9.999 )	1	2.3%
No aplica (revisión sistemática)	12	27.9%
Sin información	11	25.6%
Total	43	100%

### 3.3 Riesgo de sesgos

En esta revisión panorámica, no se incluyeron los análisis de sesgos, ya que no es un requerimiento obligatorio de este tipo de revisión, debido a la amplitud de la pregunta de investigación planteada para este estudio, y dado que la medición de sesgos no se encuentra al alcance de esta cátedra para estudiantes de nivel de pregrado.

### **3.4 Hallazgos acerca de los efectos del suministro precoz de calostro en R.N. prematuros.**

La sistematización de los resultados de los estudios incluidas acerca de los beneficios inmunológicos y preventivos de ECN, y acerca de los riesgos del suministro precoz de calostro en recién nacidos prematuros arrojan los hallazgos descritos a continuación.

#### **3.4.1. Resultados generales.**

En la tabla N°5 de “síntesis de resultados” se muestra que en 58,1% del conjunto de los estudios analizados se observó un resultado Positivo para prevención ECN y Muerte. Un resultado Negativo, adverso, se observó en solo 2,3% de los estudios. El porcentaje se eleva un tanto en cuanto a los resultados Inconcluyentes, con algo menos del veinte por ciento. Más de la mitad de los estudios reportaron otros resultados positivos. Cabe señalar, que en un mismo estudio podía haber, al mismo tiempo, distintos tipos de resultados. Los estudios adicionalmente abordaron otros tópicos, que serán descritos más adelante.

Tabla N° 5. Síntesis de resultados de los estudios incluidos en la revisión.

<b>Tipo de resultado</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>	<b>Total est (100%)</b>	<b>Diseños incluidos</b>	<b>Ref. corta</b>
Positivo prevención ECN y muerte	25	58.1	43	6 estudios cuantitativos	(2)(5)(8)(13)(14)(28)
				3 ensayos clínicos	(6)(21)(35)
				9 revisiones	(11)(19)(22)(25)(29)(38)(40) (41)(43)
				4 casos y controles	(7)(18)(23)(26)
				3 observacionales	(15)(17)(20)
Negativo	1	2.3	43	1 ensayo clínico	(35)
Inconcluyente	8	18.6	43	6 Revisiones	(1)(11)(12)(34)(39)(42)
				2 ensayos clínicos	(30)(37)
Otros temas (otros efectos positivos, otros temas)	25	58,1	43	8 Revisiones	(4)(9)(11)(25)(34)(39) (40)(41)
				6 Casos y controles	(3)(10)(18)(23)(24)(27)
				6 Ensayos clínicos	(16)(21)(30)(32)(35)(37)
				2 cuantitativos	(14)(31)
				1 cualitativo	(33)
				1 Observacional	(15)
				1 Cohorte	(36)

A continuación, se describirán los diferentes resultados con mayor detalle.

### 3.4.2. Evidencia del calostro para prevención de ECN y muerte

En la presente revisión, durante el análisis de los resultados positivos podemos encontrar que la administración de calostro ayuda a disminuir la incidencia de Enterocolitis Necrotizante (ECN), tanto a la ECN que requiere de intervención quirúrgica, como a la ECN de aparición tardía y temprana, para la cuales se requieren mayores estudios, también favorece la disminución de la mortalidad.

Por otro lado, la mayoría de los estudios recomiendan que la administración de calostro es la mejor opción de alimentación, le sigue la leche humana donada, ya que hay evidencia que indica ser mejor que las distintas fórmulas que se encuentran disponibles, además esta es una práctica segura y beneficiosa para los RN prematuros. A continuación, veremos en mayor profundidad, los resultados positivos en diferentes aspectos que involucran la ECN.

**LME en prematuros.** La Leche Humana (LH) o Human Milk (HM) ha sido reconocida como la mejor fuente de nutrición para bebés prematuros y aquellos en riesgo de ECN. Es por esto, que el alimento de elección debe ser la leche materna siempre que sea posible, ya que una dieta exclusiva de HM se asocia con una menor incidencia de ECN (<sup>1</sup>Referencia Revisión RR 2, 19, 38, 40).

Se pudo observar un estudio donde la incidencia disminuye significativamente del 11,5% al 3,4% en recién nacidos de peso extremadamente bajo que nacieron con menos de 32 semanas de gestación antes y después de comenzar la lactancia materna completa en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Bundang de la Universidad Nacional de Seúl (RR 15).

Además, una revisión ha demostrado un claro efecto protector de la leche materna contra ECN y una posible reducción en ECN severa (RR 25). Del mismo modo hay 2 estudios que mencionan que la leche materna se asocia a tasas más bajas de ECN (RR 7).

---

<sup>1</sup> Las referencias de la revisión panorámica o RR se encuentran en el punto de Referencias Bibliográficas 6.2

Hay evidencia que demuestra que esta disminución se produce gracias a que la leche materna puede reducir por una respuesta inflamatoria exagerada como el daño intestinal que contribuyen a la patogénesis de la enterocolitis necrotizante (RR 6). O por el efecto inmunológico del calostro al suprimir las respuestas inflamatorias sistémicas y de las mucosas; la reducción significativa de la sepsis clínica por el calostro podría reflejar su capacidad para regular negativamente las respuestas inflamatorias inmaduras y excesivamente exageradas a una variedad de estímulos en los recién nacidos. En este sentido, la administración orofaríngea de calostro podría ser beneficiosa para prevenir la ECN o la NAV (neumonía asociada a ventilación) (RR 21). Porque los componentes activos de la leche materna promueven la proliferación de microbiota beneficiosa en relación con las enterobacterias e influyen en las respuestas del sistema inmunológico para apoyar un entorno antiinflamatorio que se sospecha protege contra la ECN y otras enfermedades (RR38).

Teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna como un suplemento inmunológico para los recién nacidos a término sanos, es aún más crucial en el caso de la prematuridad. Las principales causas de morbilidad, mortalidad y secuelas a largo plazo en estos niños son la sepsis, la meningitis y la enterocolitis necrotizante (ECN), pero existe evidencia de que los oligosacáridos y anticuerpos de la leche materna pueden ayudar a proteger contra estas enfermedades (RR 29).

Como se describe en una de las revisiones estudiadas, la leche materna proporciona una variedad de factores protectores, cada uno de los cuales tiene un papel en la atenuación de la inflamación en el intestino. Dentro de ella, en un estudio reciente de Gopalakrishna y otros autores, los bebés alimentados con leche materna tenían porcentajes más altos de IgA unida a las bacterias en comparación con los bebés alimentados con fórmula. Además, los porcentajes más altos de IgA unida a las bacterias en el intestino de los bebés prematuros se asoció con tasas más bajas de ECN. Además, se observó que los niveles más bajos de bacterias unidas a IgA se asociaron inversamente con la abundancia de enterobacterias entre los bebés que desarrollaron ECN. Por lo tanto, la unión de IgA a las bacterias probablemente desempeña un papel protector contra la ECN, probablemente al limitar la inflamación inducida por Enterobacterias. La suplementación

con lactoferrina en los recién nacidos ha sido prometedora, con múltiples estudios que muestran una disminución de la ECN y tasas de sepsis de aparición tardía en los recién nacidos. Sin embargo, en un gran ensayo controlado aleatorizado reciente de 2.203 lactantes, la suplementación con lactoferrina no redujo la ECN o las tasas de infección. Esto sugiere que la etiología de la ECN es multifactorial y que los componentes de la leche materna protegen contra la ECN (RR 40).

Hay 2 estudios que refieren la disminución en las tasas de ECN desde el inicio tanto al periodo de intervención como al periodo sostenibilidad, y que puede reducir significativamente la morbilidad (RR 20, 28).

**ECN y Muerte.** En esta revisión hay varios estudios que refieren una disminución significativa de la ECN y muerte, uno de ellos señala que, con el uso de una alimentación temprana, es decir, dentro de las primeras 24 horas de vida disminuye significativamente tanto la ECN como la muerte (RR 14). Otro estudio, se encontró una menor incidencia de ECN  $\geq$  II (0,9 vs. 7,7% %) y una menor mortalidad (7,8 vs 17,4%) luego de implementar un protocolo de nutrición enteral en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) (RR 35). Aun cuando se usa leche materna donada (LMD), el estudio menciona que la incidencia de ECN ( $\geq$  estadio 2) o muerte fue significativamente menor en el grupo de DHM, tanto en los análisis ajustados y no ajustados. (RR 18) Por otro lado, se encontró que el uso de una dieta exclusiva basada en la leche materna (HUM) en bebés extremadamente prematuros (<1250 g de peso corporal) se asocia con una reducción de la mortalidad (RR 13).

**ECN y ECN Quirúrgica.** Otros 2 estudios refieren que hubo una disminución tanto de ECN y ECN requirente de intervención quirúrgica utilizando una dieta exclusiva de leche materna tanto en bebés prematuros como extremadamente prematuros (< 1250 g de peso corporal) (RR 11, 13)

**ECN de inicio tardío.** En cuanto a la ECN de inicio tardío, se ha demostrado que la incidencia también disminuyó eficazmente en el grupo que utilizaba leche materna humana (RR 17, 23). Hay

un estudio que menciona que en investigaciones futuras se debería prestar atención tanto a las etiologías de la ECN temprana y tardía (RR 17).

**ECN producida por clostridium.** En el caso de este estudio donde menciona que la enterocolitis necrotizante, que afecta principalmente al recién nacido pretérmino (RNPT), se relaciona comúnmente con infecciones por especies del género Clostridium. Donde el género Clostridium sensu stricto fue más abundante en los grupos que se sometieron a terapia de calostro con calostro pasteurizado y al mismo tiempo recibieron dieta enteral. Este género, también llamado grupo I, incluye más de 20 especies de Clostridium, que contiene algunos conocidos por ser potencialmente patógenos, como Clostridium perfringens, pero también se han descrito otras especies comensales. Sin embargo, ningún caso fue reportado en RNPT sometidos a terapia de calostro incluidos en este trabajo (RR 26).

**Leche donada en prematuros.** Como mencionamos anteriormente, hay evidencia que la alimentación con LMD en lugar de fórmula para prematuros o a término puede reducir la incidencia de ECN (RR 41). Como menciona un estudio se ha observado una reducción de ECN en recién nacidos muy prematuros entre las 28 y 32 semanas, y sus resultados demuestran que esta alimentación es segura y beneficiosa (RR 5). En un estudio que compara la incidencia de ECN en el periodo de 2009 a 2016 cuando no se disponía de DHM siendo de 5,1% en comparación con el 2,9% cuando se dispuso de LMD (RR 8). Desde una perspectiva clínica, parecería tan importante ofrecer LMD a un bebé que tiene casi toda la MOM (Mejora ingesta de leche materna) como a un bebé que no lo está (RR 25).

**Leche materna mejor que fórmula.** En un metaanálisis los datos indicaron que la incidencia de ECN fue menor en los lactantes alimentados con leche materna exclusiva en comparación a los alimentados con leche materna parcial, con fórmula exclusiva y los alimentados con cualquier tipo de fórmula (RR 43). Además, en otro estudio se ha demostrado que cualquier que la leche humana es mejor que ninguna, que cuanto más leche materna recibe el recién nacido prematuro,

mejor es el resultado, y que para la ECN existe una ventaja en la reposición de los lactantes que ya están recibiendo proporciones bastante grandes de su ingesta enteral (RR 25).

Un estudio que respalda las recomendaciones de la Academia Estadounidense de Pediatría de fomento del uso de leche materna para todos los bebés de muy bajo peso al nacer recomienda evitar el uso de proteína bovina intacta. Ello por cuanto ahora se encuentran disponibles nuevos fortificantes de la leche materna que no contienen proteína bovina intacta. Por lo tanto, se espera que tales consideraciones dietéticas den como resultado una disminución continua en la tasa de ECN (RR 22).

### **3.4.3. Evidencia acerca de efectos negativos o adversos del suministro de calostro.**

En cuanto a los resultados negativos, sólo se encontró un estudio que mencionaba la aparición de ECN en un RN, en el cual la manifestación clínica de esta patología comenzó al cuarto día después de haber iniciado el protocolo de administración, sin embargo, en este RN no se siguieron las indicaciones correspondientes. El RN afectado era un prematuro de 32 semanas con un peso de 1430 g que presentaba crecimiento intrauterino retardado (CIR) y doppler patológico, pero al nacer presentaba un estado general muy bueno, el cual inició alimentación enteral desde las primeras horas de vida con fórmula por no disponer de leche de banco en ese momento (RR 35).

### **3.4.5. Evidencia acerca de resultados inconclusos del Suministro de Calostro**

En relación con los resultados no concluyentes, podemos ver que hubo una disminución en la incidencia de ECN en el grupo que se realizó administración orofaríngea de calostro, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa (RR 37). Se encontró que en 4 estudios se menciona que la alimentación temprana con calostro no afectó significativamente la incidencia de ECN (11, 30, 34, 39). Así mismo en otro estudio no se encontraron efectos sobre el riesgo de ECN. Sin embargo, la certeza de la evidencia es baja o muy baja (RR 42).

En cuanto a la evidencia actual en un estudio se concluye que no es suficiente para permitir la recomendación de la terapia con calostro orofaríngeo (TCO) como práctica habitual en la prevención de la ECN (RR 12).

Por otro lado, se demuestra que hay estudios recientes que están sugiriendo que la prevención de la ECN está asociada con el volumen de leche materna en las primeras semanas de vida que un EBPN recibe o una dieta exclusivamente de leche materna en las primeras semanas de vida con un fortificante a base de leche materna. Señala, sin embargo, que estas observaciones requieren validación adicional con poblaciones de estudio más amplias (RR 1).

### **3.5. Beneficios adicionales reportados**

En la revisión, junto al análisis de resultados positivos, negativos o inconclusos del suministro precoz de calostro en recién nacidos prematuros para prevenir la ECN, los autores se refieren también a otros aspectos para tener en cuenta, tales como beneficios adicionales a la prevención de ECN, discusión en torno a la velocidad del proceso de suministro, relevancia del trabajo en equipo experimentado, participación parental, y percepción de profesionales de salud, lo cual se presentará a continuación.

Son varios los beneficios adicionales a la prevención de ECN consignados en los estudios, unos directamente asociados a indicadores de salud del recién nacido y otros asociados a los procedimientos y estadía hospitalaria. Los beneficios se extienden al calostro de leche materna donada.

**Inmunidad.** El avance de la investigación ha establecido que la composición inmunológica de la leche materna, incluso en pequeñas cantidades en esta secreción (calostro), proveen un

complemento con valor inmunológico (RR 29). Como también se menciona en otro estudio la administración de calostro orofaríngeo es segura en recién nacidos prematuros y mejora su perfil inmunológico, mostrando un papel potencial como agente inmunomodulador (RR 27).

Se señala que la leche materna, sobre todo el calostro concentra inmunoglobulinas protectoras en prematuros, proporcionando la única fuente de sIgA en el primer mes de vida debido a la falta de células plasmáticas funcionales en estos RN y también disminuye el riesgo de enfermedades inflamatorias crónicas posteriores (RR 40).

Un estudio comparativo reporta mayores niveles medios de IgA (inmunoglobulina A) sérica (RR 3). La IgA y la IgM aumentaron en los recién nacidos prematuros a los que se les administró calostro durante 15 y 30 días. La lactoferrina aumentó después de 30 días y la resistina aumentó después de 15 días de suministro de calostro orofaríngeo. El grupo de calostro se sometió a nutrición enteral completa antes, y no se observaron diferencias en las morbilidades neonatales comunes.

**Prevención de sepsis.** En este punto se observan resultados no concluyentes, ya que en un estudio que se refiere al tema no evidenció diferencias en los grupos analizados (RR 11), ahora bien, en otro no hubo diferencias "significativas, pero sí se observó una disminución en sepsis de aparición tardía" en el grupo con suministro orofaríngeo de calostro y el grupo de control (RR 39). Adicionalmente, otro estudio refiere que las tasas de sepsis de aparición tardía disminuyen (RR 40), sin embargo, en otro no se vio la diferencia con sepsis de aparición tardía ya sea evaluando cultivos de orina positivos o episodios combinados de sepsis (RR 10).

Una investigación reporta diferencia probada, es decir, que la patología es confirmada por un examen que puede ser un cultivo o Proteína C Reactiva en presencia de sintomatología, aunque sí observó una reducción significativa en la incidencia de sepsis clínica, donde la patología sólo se diagnostica con sintomatología (RR 21). Un meta-análisis donde se revisaron 8 estudios arrojó como resultado que el riesgo de desarrollar sepsis fue un 22% menor que en aquellos que

recibieron placebo o una atención habitual (RR 34). Esta disminución de incidencia, podría explicarse por la transmisión de citocinas de la madre al recién nacido a través del calostro, lo que se podría traducir como un efecto protector de la lactancia materna contra la Enterocolitis necrotizante y sepsis (RR 4). Sumado a que el avance temprano y rápido de alimentación enteral puede conferir beneficios en términos de una menor incidencia de esta patología (RR 19).

**Disminución del estado proinflamatorio.** Un estudio propone que la administración de leche materna orofaríngea en el primer mes de vida contribuye a disminuir el estado proinflamatorio del recién nacido prematuro (RR 24).

**Facilita completar nutrición enteral.** Varios estudios coinciden en que bebés prematuros que reciben calostro orofaríngeo precoz, logran una alimentación enteral completa en un tiempo más corto que los que no lo reciben (RR 15, 24, 34, 39), o que aquellos que lo reciben más tardíamente, en el caso de este estudio el objetivo de la alimentación enteral fue de 150 ml/kg/día donde se observa que se alcanzó al día 10 de iniciada la alimentación temprana (durante las primeras 48 horas de vida) y al día 9 de iniciada la tardía (desde el quinto día de vida), es decir, se logra anticipadamente en aquellos que la recibieron precozmente (RR 30). De hecho, una investigación además de señalar que quienes recibieron calostro alcanzaron la alimentación completa antes, sugieren que futuros investigadores deben confirmar si el efecto es similar en calostro bovino y humano, o solo se limita a nuestra especie (RR 34).

**Ganancia de peso.** En esta materia los estudios no son tan conclusivos. Dos estudios no establecen diferencia en la ganancia ponderal, es decir, la diferencia entre el peso final e inicial, valorada entre grupos antes y después de aplicar un protocolo de suministro de calostro (RR 30, 35).

En prematuros a quienes se les suministró calostro donado, en comparación al uso de fórmula, se observa peso inicialmente más bajo, aunque después del apoyo nutricional de los lactantes, lograron crecimiento similar (RR 18, 41).

**Estadía hospitalaria.** Al respecto en los artículos revisados se observan resultados disímiles. Dos trabajos plantean que el uso de calostro disminuye el tiempo de hospitalización de los lactantes (RR 18, 39). Hubo una reducción significativa de 7 días de estancia hospitalaria en el grupo de administración oral de calostro (OAC) (RR 37). Como también lo refiere otro presente estudio, en el que los bebés que fueron alimentados con leche materna humana tuvieron una hospitalización más corta en comparación con los que fueron alimentados con fórmula (97,5 frente a 106,0 días) (RR 23).

Y otros dos no establecen diferencias significativas entre grupos con y sin suministro de calostro (RR 30, 35). O en grupos con calostro y aquellos que recibieron placebo o la atención habitual (RR 34). Sin embargo, la introducción tardía, es decir, posterior al cuarto día de la alimentación enteral aumenta significativamente la duración de estancia hospitalaria (RR 11).

**Beneficios del calostro humano donado.** Un trabajo, que parte de la premisa de que el uso de calostro es vital en prematuros, señala que a menudo las madres no lo suministran, dado lo cual es una alternativa el uso de calostro donado, completamente sometido al proceso de pasteurización. Este calostro tendría mayores propiedades beneficiosas que el uso de fórmula (RR 4). Otro estudio reportó mejores resultados con calostro donado, en términos de menor uso catéter venoso central, menos probabilidades de tener una asistencia respiratoria prolongada, menor estadía hospitalaria, y logro de alimentación completa más temprano (RR 18).

La evidencia sugiere que suministrar a los recién nacidos de bajo peso al nacer con leche humana donada en lugar de fórmula (en particular fórmula a término), es beneficioso. El crecimiento es más lento a corto plazo en los bebés alimentados con DBM que en los alimentados con fórmula. No hay datos suficientes para concluir si existen ventajas en el desarrollo neurológico asociadas con la DBM en comparación con la fórmula para prematuros, aunque existe alguna evidencia de que la DBM es mejor que la fórmula a término. Tampoco hay datos suficientes para evaluar el crecimiento a largo plazo, la intolerancia alimentaria en los lactantes MBPN y sobre deficiencias de nutrientes específicos (RR 41).

**Discusión en torno a la progresión de la alimentación enteral.** En tres estudios se abordan los efectos de la velocidad lenta o más rápida de los volúmenes de alimentación enteral. Dos trabajos coinciden en que no afectan la incidencia de ECN (RR 11, 42) Tampoco afectan sepsis, intolerancia alimentaria, o muerte (RR 42).

Los estudios se inclinan a los mayores beneficios de una progresión de alimentación más rápida, influyendo en menor estancia hospitalaria y tiempo para una alimentación completa (RR 11).

### **Relevancia de la educación y participación parental**

A madres y padres les importa participar en el cuidado de su bebé (nutrición vital y apoyo inmunológico). Se fomenta en ellos la práctica temprana de entrega de calostro mediante terapia inmunológica oral (ITO) a los recién nacidos prematuros y en estado crítico, y les ayuda a sobrellevar sentimientos de impotencia frente a la situación de sus hijos enfermos.

Acorde a una experiencia exitosa en un hospital “London Health Sciences Centre - Victoria Hospital” se recalca que ya en la consulta prenatal de los futuros padres con el equipo de salud neonatal, se educa acerca de los beneficios del calostro. Luego en la unidad neonatal a las madres se les provee un kit para la extracción, almacenamiento, identificación y suministro del calostro a sus recién nacidos. Hay un sistema que asegura la identificación de pacientes y escaneo de la leche materna recién extraída, para asegurar la correspondencia de la leche de cada madre.

Para el éxito de la iniciativa “Liquid Gold” ha sido importante el programa de educación integral a los profesionales de la salud que atienden a las madres y sus bebés, que incluye la fisiopatología de la ECN e infección en bebés de MBPN, la investigación clínica de respaldo, los factores protectores del calostro, y la seguridad y eficacia de la administración de ITO (RR 31).

### **Percepción de profesionales de salud**

Un estudio cualitativo en una región de Chile exploró la opinión de profesionales de salud en unidades de maternidad y neonatología acerca de su percepción del uso de calostro precoz como medida preventiva de ECN, y la expansión de esta praxis, actualmente realizada solo en algunos

hospitales del país, al territorio nacional. Los resultados del estudio arrojan lo siguiente: el uso de calostro en prematuros se da de modo protocolizado en dos de las tres unidades de alta complejidad neonatal de la región de Valparaíso. Los participantes opinan positivamente acerca de los resultados preventivos de esta medida. Aun cuando en un tercer establecimiento no se aplique, hay una percepción favorable acerca de su potencial beneficio y su bajo costo de implementación. Se señala, no obstante, que ésta requiere de mayor evidencia y de un protocolo de aplicación. Otras limitantes serían la insuficiente dotación y formación del personal, y la necesidad de adquirir equipamiento e insumos (RR 33).

## **CAPÍTULO 4. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.**

### **4.1 Discusión**

Según los antecedentes analizados para la realización de este estudio, en la implementación de protocolos de alimentación estandarizados para prematuros MBPN, se ha preferido el régimen cero frente a la alimentación temprana, incluso en la mayoría de los hospitales a nivel nacional, sugerido además en la guía clínica de neonatología, esto por el mayor riesgo de presentar ECN (1, 8, 9). Con esta medida se evita la estimulación del tracto gastrointestinal inmaduro del prematuro en presencia de otras patologías o en la espera de una posible aparición de compromiso respiratorio, lo que se relaciona con el agravamiento del cuadro actual y aparición de ECN (10). Adicionalmente a esta praxis que consiste en retrasar la ingesta de alimentos por alrededor de 4 a 10 días provoca una menor adaptación del tracto gastrointestinal resultando en intolerancia (10).

Sin embargo, nueva evidencia y prácticas clínicas favorables acompañadas de protocolos de alimentación que consisten en la administración de dosis pequeñas de calostro como medida profiláctica de ECN y otras patologías (11,12). En donde se relaciona el inicio precoz de administración de calostro con fomentar el crecimiento y la disminución de la duración de nutrición parenteral y la estancia hospitalaria (10). Son muy pocos los hospitales a nivel nacional que realizan esta praxis actualmente (2, 3, 11) a pesar de los beneficios observados, no se cuenta con suficiente evidencia para adoptar esta medida como una política nacional, por lo que surge la interrogante sobre si en los recién nacidos prematuros el suministro de calostro precoz fortalece el sistema inmunológico y previene la ECN.

La nueva evidencia científica revisada en esta instancia, nos indica que las prácticas de alimentación tienen diversos efectos en el recién nacido prematuro. Uno de esos efectos es que la implementación de un protocolo de alimentación enteral del RNMBP y/o menor a 32 semanas basado en la mejor evidencia científica disponible y que detalle el modo a administrarse la

alimentación reduce la incidencia de ECN (<sup>2</sup>Referencia Revisión RR 35), además, cabe destacar que dependiendo del estudio se evidenció una reducción de la incidencia en distintos estadios de ECN, como lo son la de aparición temprana y tardía, y de la ECN que requiere intervención quirúrgica.

Se debe agregar que hay evidencia que la leche donada también reduce la incidencia de ECN, esto se observó en un estudio en recién nacidos prematuros entre las 28 y 32 semanas y sus resultados demuestran que esta alimentación es segura y beneficiosa (RR 5).

No obstante, es relevante mencionar que en uno de los estudios analizados se describió el caso de un prematuro de 32 semanas, de 1430 gramos y con antecedente de crecimiento intrauterino retardado acompañado de doppler patológico que nace en buenas condiciones. A este prematuro se le indica alimentación enteral precoz con fórmula por no disponer de leche de banco en ese momento, apareciendo la enterocolitis necrotizante. Sin embargo, en este recién nacido no se siguieron las indicaciones del protocolo aplicado al grupo en estudio (RR 35).

La mayoría de los estudios fueron concluyentes. Dentro de los que no lo fueron se destaca que en general con la administración de calostro hubo una disminución de la incidencia de ECN, pero esta no fue significativa. Uno de estos estudios menciona que la certeza de la evidencia obtenida es baja o muy baja, lo que quiere decir que el obtener más información podría permitir estimar los efectos sobre los resultados de esta praxis en la salud de los prematuros (RR 11, 30, 34, 37, 39, 42).

A modo de síntesis, no se logró encontrar mayor evidencia vinculada a otros efectos beneficiosos como el crecimiento y la disminución de alimentación parenteral, pero sí, sobre la disminución de la estadía hospitalaria y una menor incidencia de enterocolitis necrotizante en prematuros, todo esto asociado a la ingesta de calostro.

---

<sup>2</sup> Las referencias de la revisión panorámica o RR se encuentran en el punto de Referencias Bibliográficas 6.2

Adoptar esta práctica clínica como habitual reduciría la incidencia de varias patologías, incluyendo la ECN y disminuiría la estancia hospitalaria, además de fomentar la vinculación y participación de las madres al proporcionar el calostro a sus RN, sería una aporte para la salud pública de un país tanto en lo económico como en lo relativo a la clínica y epidemiología local pero para implementar esta práctica como habitual faltaría desarrollar una política pública y estudios a nivel nacional, sin embargo este estudio podría aportar las bases para una investigación que permita recomendar esta práctica con niveles de certeza altos.

## **4.2 Conclusiones**

Luego de evaluar los resultados obtenidos en esta revisión, recomendamos la administración de calostro en prematuros en la medida que se cuente con un protocolo aprobado, puesto que los hallazgos sobre el efecto de este en la prevención de la enterocolitis necrotizante (ECN) fueron positivos en su mayoría (25 de los 43 estudios), ya que se observó una reducción en la incidencia relacionada a esta praxis. Respecto a su seguridad, si bien sólo un estudio menciona explícitamente que el suministro orofaríngeo de calostro es seguro en recién nacidos prematuros y mejora su perfil inmunológico (RR 27). Solamente en un estudio se observó un resultado negativo que estuvo relacionado con faltas al protocolo aplicado al grupo en estudio (RR 35).

Adicionalmente, esta investigación arrojó otros resultados beneficiosos no relacionados con la ECN, donde se vincula esta praxis con las características propias de la leche materna que proporciona beneficios como: la disminución de sepsis dado por el traspaso de citocinas, mejor respuesta inmunitaria dado por una concentración mayor de inmunoglobulinas, protección del tracto gastrointestinal y estimulación de la proliferación celular por la lactoferrina, disminución del estado pro inflamatorio del recién nacido prematuro, además indica que se logra una alimentación enteral completa en un tiempo más corto. Finalmente, se observa que disminuye el tiempo de hospitalización en alrededor de 7 días, donde incluso es menor el tiempo frente a quienes fueron alimentados con fórmula.

Según todos los beneficios mencionados anteriormente, es posible adoptar esta práctica en pacientes dependiendo de las circunstancias individuales. Sin embargo, se desconoce si los hospitales públicos están preparados para enfrentarse a este tipo de protocolos ya sea por la ausencia de capital humano calificado, la falta recursos económicos e infraestructura apropiada para el almacenamiento y mantenimiento del calostro, o por la falta de un protocolo definido por el nivel sanitario nacional. Por lo anterior, se sugiere realizar una revisión sistemática en la que se evalúe la calidad de los estudios y el desarrollo de futuros estudios que sistematicen las experiencias y los resultados obtenidos en los centros hospitalarios en Chile donde se aplica esta práctica clínica. Del mismo modo, es relevante el desarrollo de estudios primarios, tales como ensayos clínicos o estudios de casos y control.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### 6.1 Referencias bibliográficas, introducción, método y discusión

1. Mena P, Kaitan J y Zavala A. Enterocolitis necrotizante. Tapia JL y González A. Neonatología 3ª edición. Santiago, Chile. Editorial Mediterráneo. c2008. 59:683-690 pag.
2. Hospital Dr. Gustavo Fricke, Servicio de Salud Viña del Mar- Quillota [internet]. Viña del Mar: Hospital Dr. Gustavo Fricke [citado el 24 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.hospitalfricke.cl/?p=7213>
3. Hospital Félix Bulnes, Superintendencia de Salud [internet]. Región Metropolitana: Hospital Félix Bulnes [citado el 24 de abril de 2020]. Disponible en: <https://felixbulnes.cl/2018/08/08/proteccion-y-fomento-de-la-lactancia-materna-un-trabajo-multidisciplinario/>
4. Nacimientos prematuros [Internet]. Organización Mundial de la Salud. 2018 Feb [citado el 27 de abril de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
5. Mendoza LA, Claros D, Mendoza L, Arias M, Peñaranda C. Epidemiología de la prematuridad, sus determinantes y prevención del parto prematuro. Rev. Chil. Obstet. Ginecol. [Internet]. 2016 Ago [citado el 27 de abril de 2020]; 81 (4): 330-342. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-75262016000400012&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262016000400012&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262016000400012>.
6. Águila A, Burgos J, Catalán J, Fernández P, et al. Servicio Neonatología Hospital Clínico Universidad de Chile [internet]. Santiago. 2001 Nov. [citado el 24 de abril de 2020]. Disponible en: [http://www.manuellosses.cl/BNN/NEO\\_U.pdf](http://www.manuellosses.cl/BNN/NEO_U.pdf)
7. Méndez F. A, Bancalari M. A, Ernst E. I. Enterocolitis necrotizante. Experiencia de 15 años. Rev. Chil. Pediatr. Forthcoming 2000;71(5): 390-397. [citado el 19 de Abril de 2020] Disponible en: <http://www.revistachilenadepediatria.cl/index.php/rchped/article/view/1688/0>

8. McCallie K, Lee H, Mayer O, et al. Improved outcomes with a standardized feeding protocol for very low birth weight infants. *J Perinatol*[internet] 2011 Mar. [citado el 23 de Abril de 2020] 31, 61–67 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/jp.2010.185>
9. Martín E, Jiménez MV, Peña M, Serrano L, Kajarabille N, Díaz J, Ochoa JJ, Maldonado J. Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina. *Nutrición Hospitalaria* [internet]. 2016, Abr. [citado el 24 de Abril de 2020] 33: 232-238 p. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-16112016000200007](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112016000200007)
10. Rogido M, Baquero H, Borbonet D, Lima V, et al. *Nutrición del Recién Nacido Enfermo*[internet]. Cusco, Perú. 2009 Sep. [citado el 24 de abril de 2020]. Disponible en: [http://www.manuelosses.cl/BNN/siben\\_3\\_nutricion\\_rn\\_enfermo.pdf](http://www.manuelosses.cl/BNN/siben_3_nutricion_rn_enfermo.pdf)
11. Rojas JP, Fernández P, Domingo P, Pavez I, Castro F, Cariaga J. Percepción del equipo de salud sobre los beneficios del calostro como factor protector de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros [Tesis] San Felipe: Universidad de Valparaíso. 2018. 166 p.
12. Rojas JP, Cariaga J, Castro F, Iturrieta N, Silva A, et Al. Percepción del equipo de salud sobre los beneficios del calostro como factor protector de enterocolitis necrotizante en recién nacidos prematuros. *Rev. Chil. de Pediatr.* [Internet]. 2020 May [citado 10 de Sep, de 2020]. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rcp/v91n4/0370-4106-rcp-rchped-vi91i4-1522.pdf>
13. García-López R. Composición e inmunología de la leche humana. *Acta Pediátrica de México* [Internet]. 2011 Jul-Ago.[citado el 23 de abril de 2020] 32(4):223-230 p. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=423640330006>
14. Good M, Sodhi CP, Hackam DJ. Evidence-based feeding strategies before and after the development of necrotizing enterocolitis. *Expert Rev. Clin. Immunol.* [Internet]. 2014 Jul.[citado el 18 de abril de 2020] 10(7):875–884 p. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4113601/>

## 6.2 Referencias bibliográficas revisión panorámica (RR)

1. Adamkin DH. Mother's milk, feeding strategies, and lactoferrin to prevent necrotizing enterocolitis. JPEN J Parenter Enteral Nutr [Internet]. 2012 ene.[consultado el 16 de agosto de 2021] 36(1 Suppl): 25-29 p. Disponible en: <https://aspenjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1177/0148607111420158>
2. Alshaikh B, Kostecy L, Blachly N, Yee W. Effect of a quality improvement project to use exclusive mother's own milk on rate of necrotizing enterocolitis in preterm infants. Breastfeed Med. [internet]. 2015 ago. [consultado el 20 de julio de 2021] 10 (7): 355–361 p. Disponible en: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/bfm.2015.0042>
3. Álvarez, Jiménez Cabanillas MV, et al, 2015, Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A. Nutrición Hospitalaria [Internet]. 2016. [consultado el 14 de agosto de 2021] 33(2):232-238 p. Disponible en: <https://files.zotero.net/eyJleHBpcmVzIjoxNjM4NzU3NjkyLCJoYXNoljoiMWEzYTA0NjI0NjAxNTdjNzk3NTQ4ZGUzNDYxZWRIIMTIiLCJjb250ZW50VHlwZSI6ImFwcGxpY2F0aW9uXC9wZGYiLCJjaGFyc2V0IjoilwiZmlsZW5hbWUiOiJNYXJ0w61uIMOBbHZhcmV6IGV0IGFsLiAtlDIwMTYgLSBFZmVjdG9zIGRIIGxhIGFkbWluaXN0cmFjacOzbiBkZSBjYWxvc3RybyBvcml9YXLDrW5nLnBkZiJ9/0d8a7faed4d1f8352d1a05fc9886a3b337459f96d135f4f1cfe57c5e19e56cad/Mart%C3%ADn%20%20C3%81lvarez%20et%20al.%20-%202016%20-%20Efectos%20de%20la%20administraci%C3%B3n%20de%20calostro%20orofar%C3%A Dng.pdf>
4. Bardanzellu F, Fanos V, Reali A. “omics” in human colostrum and mature Milk: Looking to old data with new eyes. Nutrients [Internet]. 2017 ago.[consultado el 15 de agosto de 2021] 9(8):843p. Disponible en : <https://www.mdpi.com/2072-6643/9/8/843>
5. Cañizo Vázquez D, Salas García S, Izquierdo Renau M, Iglesias-Platas I. Availability of donor milk for very preterm infants decreased the risk of necrotizing enterocolitis without adversely impacting growth or rates of breastfeeding. Nutrients. [Internet] 2019 ago.

[consultado el 12 de agosto de 2021] 11(8):1895. Disponible en:  
<https://www.mdpi.com/2072-6643/11/8/1895>

6. Chen, Yimin, et al. Digested early preterm human milk suppresses tumor necrosis factor-induced inflammation and cytotoxicity in intestinal epithelial cells. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. [Internet] 2018 jun. [consultado el 12 de agosto de 2021] 66 (6):153-157 p. Disponible en:  
[https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2018/06000/Digested\\_Early\\_Preterm\\_Human\\_Milk\\_Suppresses\\_Tumor.25.aspx](https://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2018/06000/Digested_Early_Preterm_Human_Milk_Suppresses_Tumor.25.aspx)
7. Chowning R., Radmacher P., Lewis S. et al. A retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth. *J Perinatol* [Internet] 2016. [consultado el 11 de agosto de 2021] 36, 221–224 p (2016). Disponible en:  
<https://doi.org/10.1038/jp.2015.179>
8. Cohen, Morris, Steffen, et al. Availability of donor human milk decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in VLBW infants. *Advances in Neonatal Care* [Internet] 2021 oct. [consultado el 12 de agosto de 2021] 21 (5) 341-348 p. Disponible en:  
[https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Abstract/2021/10000/Availability\\_of\\_Donor\\_Human\\_Milk\\_Decreases\\_the.4.aspx](https://journals.lww.com/advancesinneonatalcare/Abstract/2021/10000/Availability_of_Donor_Human_Milk_Decreases_the.4.aspx)
9. Davis JA, Baumgartel K, Morowitz MJ, Giangrasso V, Demirci JR, et al. The role of human milk in decreasing necrotizing enterocolitis through modulation of the infant gut microbiome: A scoping review. *J Hum Lact* [Internet]. 2020 ago. [consultado el 11 de agosto de 2021] 36(4):647–656 p. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1177/0890334420950260>
10. Delaney Manthe E, Perks PH, Swanson JR. Team-based implementation of an exclusive human milk diet. *Adv Neonatal Care* [Internet]. 2019 dic. [consultado el 12 de agosto de 2021] 19(6):460–467 p. Disponible en:  
<http://dx.doi.org/10.1097/ANC.0000000000000676>
11. Fanaro S. Feeding intolerance in the preterm infant. *Early Hum Dev* [Internet]. 2013 Oct. [consultado el 12 de ago de 2021] 89 (2): S13-20. Disponible en:  
<https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2013.07.013>

12. Garg BD, Balasubramanian H, Kabra NS, Bansal A. Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: A meta-analysis of randomised controlled trials. *J Hum Nutr Diet*[Internet]. 2018. [consultado el 12 de agosto de 2021] 31(5):612–624 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/jhn.12585>
13. Hair AB, Peluso AM, Hawthorne KM, Perez J, Smith DP, Khan JY, et al. Beyond necrotizing enterocolitis prevention: Improving outcomes with an exclusive human milk-based diet. *Breastfeed Med* [Internet]. 2016 mar. [consultado el 13 de agosto de 2021] 1(2):70–74 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/bfm.2015.0134>
14. Hamilton E, Massey C, Ross J, Taylor S. Early enteral feeding in very low birth weight infants. *Early Hum Dev* [Internet]. 2014 may. [consultado el 11 de agosto de 2021] 90(5):227–230 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2014.02.005>
15. Hannah, Shin J, Yun HR, Kim J, Choi CW, Jung YH, et al. Decreased incidence of necrotizing enterocolitis after introduction of exclusive breast milk feeding in a single neonatal intensive care center. *Neonatal Med* [Internet]. 2017 ago. [consultado el 11 de ago de 2021] 24(3):116-122 p. Disponible en: <https://doi.org/10.5385/nm.2017.24.3.116>
16. He Y, Liu S, Leone S, Newburg DS. Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2014 nov. [consultado el 11 de agosto de 2021] 7(6):1326–1339 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/mi.2014.20>
17. Herrmann K, Carroll K. An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis. *Breastfeed Med* [Internet]. 2014 may. [consultado el 12 de agosto de 2021] 9(4):184–190 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/bfm.2013.0121>
18. Kim, Lee, et al. A retrospective study on the effects of exclusive donor human milk feeding in a short period after birth on morbidity and growth of preterm infants during hospitalization. *Medicine* [Internet]. 2017 sep. [consultado el 10 de agosto de 2021] 96(35) 7970 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000007970>

19. Kwok TC, Dorling J, Gale C. Early enteral feeding in preterm infants. *Semin Perinatol* [Internet]. 2019 [consultado el 13 de agosto 2021] 43(7):151159. Disponible en: <https://doi.org/10.1053/j.semperi.2019.06.007>
20. Lee HC, Kurtin PS, Wight NE, Chance K, Cucinotta-Fobes T, Hanson-Timpson TA, et al. A quality improvement project to increase breast milk use in very low birth weight infants. *Pediatrics* [Internet]. 2012 dic. [consultado el 13 de agosto de 2021] 130(6):1679-1687 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2012-0547>
21. Lee J, Kim H-S, Jung YH, Choi KY, Shin SH, Kim E-K, et al. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT. *Pediatrics* [Internet]. 2015 feb. [consultado el 13 de agosto de 2021] 135(2):357-366 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2014-2004>
22. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Semin Perinatol* [Internet]. 2017 feb. [consultado el 13 de agosto de 2021] 41(1):36–40 p. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2016.09.016>
23. Manea A, Boia M, Iacob D, Dima M, Iacob RE. Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants. *Singapore Med J* [Internet]. 2016. [consultado el 13 de agosto de 2021] 57(11):616–188 p. Disponible en: <https://doi.org/10.11622/smedj.2016002>
24. Martín-Álvarez E, Díaz-Castro J, Peña-Caballero M, Serrano-López L, Moreno-Fernández J, Sánchez-Martínez B, et al. Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates. *Nutrients* [Internet]. 2020 dic. [consultado el 13 de agosto de 2021] 12(2):413. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12020413>
25. Miller J, Tonkin E, Damarell R, McPhee A, Suganuma M, Suganuma H, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients* [Internet]. 2018 may. [consultado el 12 de ago de 2021] 10(6):707. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu10060707>
26. Moreira L do N. Evolução da colonização da microbiota fecal de recém-nascidos prematuros submetidos à colostroterapia. Universidade de São Paulo. 2019. [consultado

el 12 de agosto de 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.11606/D.9.2019.tde-03122019-140304>

27. Moreno-Fernandez J, Sánchez-Martínez B, Serrano-López L, Martín-Álvarez E, Díaz-Castro J, Peña-Caballero M, et al. Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates. *Pediatr Allergy Immunol* [Internet]. 2019. [consultado el 14 de agosto de 2021] 30(2):234–241 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/pai.13008>
28. Nathan AT, Ward L, Schibler K, Moyer L, South A, Kaplan HC. A quality improvement initiative to reduce necrotizing enterocolitis across hospital systems. *J Perinatol* [Internet]. 2018 abr. [consultado el 16 de agosto de 2021] 38(6):742–750 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0104-0>
29. Palmeira P, Carneiro-Sampaio M. Immunology of breast milk. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2016 jul. [consultado el 18 de agosto de 2021] 62(6):584–593 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.62.06.584>
30. Pérez LA, Pradilla GL, Díaz G, Bayter SM. Incidencia de enterocolitis necrosante en niños prematuros alimentados precozmente. *Biomédica*[Internet]. 2011 dic. [consultado el 18 de agosto de 2021] 31(4):485. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-41572011000400003](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-41572011000400003)
31. Pletsch D, Ulrich C, Angelini M, Fernandes G, Lee DSC. Mothers’ “liquid gold”: a quality improvement initiative to support early colostrum delivery via oral immune therapy (OIT) to premature and critically ill newborns. *Nurs Leadersh (Tor Ont)* [Internet]. 2013. [consultado el 19 de agosto de 2021]26 Spec No 2013:34–42 p. Disponible en: <https://files.zotero.net/eyJleHBpcmVzljoxNjM4NzY4MTg4LCJoYXNoljoiYTkWYTY5MTU5NzM4MmRkZjA0MDQ5ODU2Zjk4ODc3MzEiLCJjb250ZW50VHlwZSI6ImFwcGxpY2F0aW9uXC9wZGYiLCJjaGFyc2V0IjoilwiZmIsZW5hbWUiOiJQbGV0c2NoIGV0IGFsLiAtIDlwMTMgLSBNb3RoZXJzJyBsaXF1aWQgZ29sZCBhIHf1YWxpdHkgaW1wcm92ZW1lbnQgaW5pdC5wZGYifQ%3D%3D/adfcde74e90ac184378ce5130a305b61a3988e447a21f3d304267585b2>

[7d6625/Pletsch%20et%20al.%20-%202013%20-%20Mothers%27%20liquid%20gold%20a%20quality%20improvement%20init.pdf](https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e3181e94133)

32. Rodriguez NA, Meier PP, Groer MW, Zeller JM, Engstrom JL, Fogg L. A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants. *Adv Neonatal Care*[Internet]. 2010 ago. [consultado el 18 de agosto de 2021] 10(4):206–212 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/ANC.0b013e3181e94133>
33. Rojas Beytía JP, Cariaga Irarrázabal J, Castro Guerrero F, Domingo Carrasco P, Fernández Pérez K, Pavez Ortiz I, et al. Health professional's perception about the use of human colostrum, as preventive measure for necrotizing enterocolitis in preterm newborns. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2020. [consultado el 20 de agosto de 2021] 91(4):536–544 p. Disponible en: <https://doi.org/10.32641/rchped.vi91i4.1522>
34. Sadeghirad B, Morgan RL, Zeraatkar D, Zea AM, Couban R, Johnston BC, et al. Human and Bovine Colostrum for Prevention of Necrotizing Enterocolitis: A Meta-analysis. *Pediatrics* [Internet]. 2018 ago. [consultado el 20 de agosto de 2021]142 (2): e20180767. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0767>
35. Sánchez-Tamayo T, Espinosa Fernández MG, Affumicato L, González López M, Fernández Romero V, Moreno Algarra MC, et al. Reduction in necrotising enterocolitis after implementing an evidence-based enteral nutrition protocol in very low birth weight newborns. *An Pediatr (Barc)*[Internet]. 2016 dic. [consultado el 20 de agosto de 2021] 85(6):291–299 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.06.006>
36. Seigel JK, Smith PB, Ashley PL, Cotten CM, Herbert CC, King BA, et al. Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants. *Breastfeed Med* [Internet]. 2013 dic. [consultado el 19 agosto de 2021] 8(6):491–495 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1089/bfm.2013.0025>
37. Sharma D, Kaur A, Farahbakhsh N, Agarwal S. Role of oropharyngeal administration of colostrum in very low birth weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: A randomized controlled trial. *Am J Perinatol*[Internet]. 2020. [consultado el 20 de agosto de 2021] 37(7):716–721 p. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1055/s-0039-1688817>

38. Shulhan J, Dicken B, Hartling L, Larsen BM. Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products. *Adv Nutr*[Internet]. 2017 ene. [consultado el 14 de agosto de 2021] 8(1):80–91 p. Disponible en: <https://doi.org/10.3945/an.116.013193>
39. Tao J, Mao J, Yang J, Su Y. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. *Eur J Clin Nutr* [Internet]. 2020 ene. [consultado el 20 de agosto de 2021] 74(8):1122–1231 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0552-4>
40. Thai JD, Gregory KE. Bioactive factors in human breast milk attenuate intestinal inflammation during early life. *Nutrients*[Internet]. 2020 feb. [consultado el 20 de agosto de 2021] 12(2):581. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/nu12020581>
41. Tudehope DI. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr*[Internet]. 2013 mar. [consultado el 20 de agosto de 2021] 162(3):17-25 p. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.11.049>
42. Walsh V, Brown JVE, Copperthwaite BR, Oddie SJ, McGuire W. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 dic. [consultado el 20 de agosto de 2021] 12(12):CD013542. Disponible en:<https://doi.org/10.1002/14651858.CD013542.pub2>
43. Zhang, et al. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis, *Medicine*[Internet]. 2020 sep. [consultado el 20 de agosto de 2021] 99 (37) e22166. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000022166>

## ANEXOS

### ANEXO N°1: Estrategia de búsqueda.

Palabras Clave		
Base de Datos	Palabras clave lenguaje normal	Descriptores lenguaje controlado
BIREME	Leche humana Inmunología	Leche humana (DeCS)
BIREME	<b>Inglés:</b> human milk Immunology	<b>Inglés:</b> human milk
BIREME	Enterocolitis necrotizante	Enterocolitis Necrotizante (DeCS)
BIREME	<b>Inglés:</b> necrotizing enterocolitis	<b>Inglés:</b> necrotizing enterocolitis
BIREME	Inmunoglobulinas	Inmunoglobulinas (DeCS)
BIREME	<b>Inglés:</b> immunoglobulins	<b>Inglés:</b> immunoglobulins
BIREME	Leche materna Recién nacido prematuro	Leche materna (DeCS) Recién Nacidos Prematuros (DeCS)
BIREME	<b>Inglés:</b> human milk premature newborn	<b>Inglés:</b> human milk
BIREME	Nutrición enteral	Nutrición Enteral (DeCS)

	<b>Inglés:</b> Enteral nutrition	<b>Inglés:</b> Enteral nutrition
BIREME	Enfermedades del prematuro Calostro	Enfermedades del calostro (DeCS) Calostro (DeCS)
BIREME	<b>Inglés:</b> premature diseases colostrum	<b>Inglés:</b> premature diseases colostrum
BIREME	Recién nacido pretérmino	Recién nacido pretérmino (DeCS)

BIREME	<b>Inglés:</b> preterm newborn	<b>Inglés:</b> preterm newborn
BIREME	Neonatos	Newborn (DeCS)
BIREME	<b>Inglés:</b> neonates	<b>Inglés:</b> Newborn (DeCS)
BIREME	Terapia de calostro	Colostrum therapy (DeCS)
BIREME	<b>Inglés:</b> Colostrum therapy	<b>Inglés:</b> Colostrum therapy (DeCS)
BIREME	Calostro humano	Human Colostrum (DeCS)
BIREME	<b>Inglés:</b> Human Colostrum	<b>Inglés:</b> Human Colostrum (DeCS)
EBSCO	Nutrición enteral – prematuros	Nutrición enteral - prematuros

EBSCO	<b>Inglés:</b> enteral nutrition – premature	<b>Inglés:</b> Enteral nutrition - premature
EBSCO	Recién nacido prematuro - leche materna	Recién nacido prematuro - leche materna
EBSCO	<b>Inglés:</b> premature newborn - human milk	<b>Inglés:</b> premature newborn - human milk
EBSCO	Prematuros - nutrición enteral	Prematuros - nutrición enteral
EBSCO	<b>Inglés:</b> premature - enteral nutrition	<b>Inglés:</b> Premature - enteral nutrition
EBSCO	Enterocolitis necrotizante	Enterocolitis necrotizante
EBSCO	<b>Inglés:</b> necrotizing enterocolitis	<b>Inglés:</b> Necrotizing enterocolitis
EBSCO	Inmunoglobulinas	Inmunoglobulinas
EBSCO	<b>Inglés:</b> immunoglobulins	<b>Inglés:</b> immunoglobulin
PUBMED CENTRAL	calostro en RN prematuros	
PUBMED CENTRAL	<b>Inglés:</b> colostrum in premature newborn	
PUBMED CENTRAL	Leche materna – prematuros	
PUBMED CENTRAL	<b>Inglés:</b> human milk	

	Premature	
PUBMED CENTRAL	Calostro- Enterocolitis	
PUBMED CENTRAL	<b>Inglés:</b> colostrum – enterocolitis	
Scielo	Calostro	
Scielo	<b>Inglés:</b> Colostrum	
Scielo	Prematuro	
Scielo	<b>Inglés:</b> Premature	

Scielo	Leche materna	
Scielo	<b>Inglés:</b> human milk	
Scielo	Recién nacido	
Scielo	<b>Inglés:</b> newborn	
Scielo	Enterocolitis necrotizante	
Scielo	<b>Inglés:</b> Necrotizing enterocolitis	
Scielo	nutrición enteral	
Scielo	<b>Inglés:</b> enteral nutrition	
Scielo	leche humana	
Scielo	<b>Inglés:</b> human milk	

Scielo	Enterocolitis	
Sciense Direct (Elsevier)	Calostro	
Sciense Direct (Elsevier)	<b>Inglés:</b> colostrum	
Sciense Direct (Elsevier)	Calostro - enterocolitis	
Sciense Direct (Elsevier)	<b>Inglés:</b> colostrum – enterocolitis	
Sciense Direct (Elsevier)	Necrotizing enterocolitis Human milk Premature infant	
Sciense Direct (Elsevier)	Calostro en recién nacidos	
Sciense Direct (Elsevier)	<b>Inglés:</b> Colostrum in newborns	
Sciense Direct (Elsevier)	Leche materna en recién nacidos prematuros	
Sciense Direct (Elsevier)	<b>Inglés:</b> Breast milk in premature newborns	
Sciense Direct (Elsevier)	Leche humana en neonatos	
Sciense Direct (Elsevier)	<b>Inglés:</b> Human milk in neonates	
Clinical Key (Elsevier)	leche materna y neonatos	
Clinical Key (Elsevier)	<b>Inglés:</b> breast milk and neonates	

EMBASE	Calostro y Enterocolitis Necrotizante <b>Inglés:</b> Colostrum and Enterocolitis Necrotizing	
EMBASE	Inmunología y Calostro orofaríngeo	

	<b>Inglés:</b> Immunology and oropharyngeal colostrum	
EMBASE	Nutrición Enteral y enterocolitis necrotizante <b>Inglés:</b> Enteral Nutrition and enterocolitis necrotizing	
MEDLINE	Calostro <b>Inglés:</b> Colostrum	
MEDLINE	Leche humana <b>Inglés:</b> human milk	
MEDLINE	Enterocolitis necrotizante <b>Inglés:</b> Necrotizing enterocolitis	
MEDLINE	Nutrición Enteral <b>Inglés:</b> Enteral Nutrition	

**ANEXO N°2: Camino de búsqueda.**

<b>Camino de búsqueda</b>			
<b>Base de Datos</b>	<b>Búsqueda</b>	<b>Resultados</b>	<b>Filtros aplicados</b>
Bireme <a href="https://bvsal.ud.org/es/">https://bvsal.ud.org/es/</a>	1. (mh:("Leche Humana/IM") AND fulltext:"1") AND mj:("Calostro"))	1.- 38	1. Texto completo 2. Calostro
Bireme <a href="https://bvsal.ud.org/es/">https://bvsal.ud.org/es/</a>	2. (leche humana) AND (inmunoglobulinas) AND (year_cluster: [2015 TO 2020]) AND (fulltext:"1") AND mj:("Leche Humana" OR "Inmunoglobulina A") AND la:("en")) AND (year_cluster: [2015 TO 2020])	2.- 52	1. Texto Completo 2. Asunto Principal: Leche Humana, Inmunoglobulina A 3. Idioma: inglés 4. Intervalo de Año de publicación: últimos 5 años
Bireme <a href="https://bvsal.ud.org/es/">https://bvsal.ud.org/es/</a>	3. (recién nacidos prematuros) AND (leche materna) AND (fulltext:"1") AND mj:("Leche Humana" OR "Recién Nacido	3.- 815	1. texto completo 2. asunto principal: leche humana, recién nacido prematuro 3. idioma: inglés

	Prematuro") AND la:("en"))		
Bireme <a href="https://bvsal.ud.org/es/">https://bvsal ud.org/es/</a>	4. (mh:("Enterocolitis Necrotizante/PC") AND fulltext:("1"))	4.- 614	1. Texto completo
Bireme <a href="https://bvsal.ud.org/es/">https://bvsal ud.org/es/</a>	5. (calostro) AND (enterocolitis necrotizante) AND ( fulltext:("1"))	5.- 40	1. Texto completo

Bireme <a href="https://bvsal.ud.org/es/">https://bvsal ud.org/es/</a>	6. (calostro) AND (recién nacido prematuro) AND (fulltext:("1")) AND mj:("Calostro" OR "Leche Humana") AND la:("en")) AND (year_cluster: [2015 TO 2020])	6.- 32	1. Texto Completo 2. Asunto Principal: Calostro, Leche Humana 3. Idioma: inglés 4. Intervalo de año de publicación: Últimos 5 años
---	--	--------	---

<p>Bireme  <a href="https://bvsalud.org/es/">https://bvsalud.org/es/</a></p>	<p>7. (nutrición enteral)  AND (prematuros)  AND (leche humana)  AND (fulltext:"1")  AND mj:("Recién Nacido de muy Bajo Peso" OR "Nutrición Enteral")) AND  (year_cluster: [2015 TO 2020])</p>	<p>7.- 65</p>	<p>1. Texto completo  2. Asunto principal: Nutrición Enteral, Recién Nacido de muy Bajo Peso.  3. Intervalo de año de publicación: últimos 5 años.</p>
<p>Bireme  <a href="https://bvsalud.org/es/">https://bvsalud.org/es/</a></p>	<p>8. (enfermedades del prematuro) AND  (calostro) AND  (fulltext:"1") AND  mj:("Enfermedades del Prematuro" OR "Recién Nacido Prematuro" OR "Leche Humana" OR "Lactancia Materna")  AND la:("en" OR "es"))</p>	<p>8.- 7</p>	<p>1. 1. Texto completo  2. 2. Asunto principal: calostro, enfermedades del prematuro, recién nacido prematuro, lactancia materna, leche humana  3. Idioma: inglés, español</p>
<p>Bireme  <a href="https://bvsalud.org/es/">https://bvsalud.org/es/</a></p>	<p>9. (recién nacido prematuro) AND  (enterocolitis necrotizante) AND</p>	<p>9.- 31</p>	<p>1. Texto completo  2. Asunto principal: Enterocolitis necrotizante  3. Idioma: español</p>

	(fulltext:"1") AND mj:("Enterocolitis Necrotizante") AND la:("es"))		
Bireme <a href="https://bvsalud.org/es">https://bvsalud.org/es</a>	10. (recién nacidos prematuros) AND (colostrum therapy) AND (fulltext:"1") AND mj:("Enterocolitis Necrotizante" OR "Lactoferrina" OR "Recién Nacido de muy Bajo Peso") AND la:("en"))	10.- 21	1. Texto completo 2. Asunto principal: enterocolitis necrotizante, lactoferrina, recién nacidos de muy bajo peso. 3. Idioma: inglés
Bireme <a href="https://bvsalud.org/es">https://bvsalud.org/es</a>	11. (recién nacidos prematuros) AND (colostrum therapy) AND (fulltext:"1") AND mj:("Enterocolitis Necrotizante" OR "Calostro" OR "Lactoferrina" OR "Recién Nacido de muy Bajo Peso") AND la:("en" OR "pt"))	11.- 27	1. Texto completo 2. Asunto principal: enterocolitis necrotizante, lactoferrina, recién nacidos de muy bajo peso. 3. Idioma: inglés, portugués

<p>Bireme: <a href="https://bvsal.ud.org/es">https://bvsal.ud.org/es</a></p>	<p>12. (neonatos) OR (recién nacidos) AND (calostro) AND (prematuros) AND (fulltext:"1") AND mj:("Recién Nacido Prematuro") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster: [2015 TO 2020])</p>	<p>12.- 20</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Texto completo.</li> <li>2. Asunto principal: Recién Nacido 3. Prematuro.</li> <li>4. Idioma: inglés, español.</li> <li>5. Intervalo de año de publicación: últimos 5 años.</li> </ol>
<p>Bireme: <a href="https://bvsal.ud.org/es">https://bvsal.ud.org/es</a></p>	<p>13. (neonatos) AND (leche humana) AND (inmunidad) AND (fulltext:"1") AND mj:("Leche Humana") AND la:("en" OR "es")) AND (year_cluster: [2015 TO 2020])</p>	<p>13.- 27</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Texto completo</li> <li>2. Asunto principal: Leche Humana. 3. Idioma: inglés.</li> <li>4. Intervalo de año de publicación: últimos 5 años.</li> </ol>

<p>Bireme: <a href="https://bvsal.ud.org/es">https://bvsal.ud.org/es</a></p>	<p>14. (human colostrum) AND (necrotizing enterocolitis) AND (mj:("Enterocolitis Necrotizante" OR "Calostro" OR "Leche Humana") AND la:("en")) AND (year_cluster: [2015 TO 2020])</p>	<p>14.- 31</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Texto Completo</li> <li>2. Asunto Principal: Enterocolitis Necrotizante, Calostro, Leche humana</li> <li>3. Idioma: inglés</li> <li>4. Intervalo de año de publicación: Últimos 5 años</li> </ol>

EBSCO	Prematuro AND enterocolitis necrotizante	15.- 23	1. Texto completo 2. Idiomas: spanish
EBSCO	Premature AND necrotizing enterocolitis	16.- 23	1. Texto completo 2. Idiomas: spanish
EBSCO	Nutrición enteral AND premature	17.- 10	1. Texto completo
EBSCO	Enteral Nutrition AND premature	18.- 216	1. Texto completo
EBSCO	Recién nacido prematuro AND leche materna	19.- 2	1. Texto completo en PDF
EBSCO	Premature Newborn AND Breast milk	20.- 14	1. Texto completo en PDF
EBSCO	Prematuros AND nutrición enteral	21.- 17	1. Texto completo en PDF 2. Idioma: español 3. Idioma: inglés
EBSCO	Premature AND enteral nutrition	22.- 83	1. Texto completo en PDF 2. Idioma: español 3. Idioma: inglés
EBSCO	Enterocolitis necrotizante AND Leche materna	23.- 2	1. Texto completo

EBSCO	Necrotizing Enterocolitis AND Breast milk	24.- 162	1. Texto completo
EBSCO	Enterocolitis necrotizante AND calostro	25.- 0	
EBSCO	Necrotizing Enterocolitis AND colostrum	26.- 17	1. Texto completo
EBSCO	Inmunoglobulinas AND Prematuros	27.- 2	1. Texto completo 2. Fecha de publicación: últimos 5 años

EBSCO	Immunoglobulins AND premature babies	28.- 34	1. Texto completo 2. Fecha de publicación: últimos 5 años
EBSCO	Nutrición enteral AND enterocolitis necrotizante	29.- 1	1. Texto completo
EBSCO	Enteral nutrition AND necrotizing Enterocolitis	30.- 89	1. Texto completo
EBSCO	bajo peso al nacer AND leche humana OR calostro	31.- 32	1. Texto completo en PDF 2. Fecha de publicación: últimos 5 años 3. Idioma: español
PubMed	low birth weight AND human milk OR colostrum	32.- 22	1. Texto completo en PDF 2. Fecha de publicación: últimos 5 años 3. Idioma: español
PubMed	(calostro) AND (prematuro)	33.- 0	

PubMed	(colostrum) AND (premature)	34.- 262	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Texto completo</li> <li>2. Idioma: español</li> <li>3. Idioma: inglés</li> </ol>
PubMed	(Colostrum) AND (enterocolitis)	35.- 39	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Texto Completo</li> <li>2. Fecha de publicación: 5 años</li> <li>3. Idioma: español</li> <li>4. Idioma: inglés</li> </ol>
PubMed	(calostro) AND (enterocolitis)	36.- 0	
PubMed	(leche materna) AND (inmunología)	37.- 1	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Texto completo</li> <li>2. Texto gratis</li> <li>3. Fecha de publicación: 5 años</li> </ol>
PubMed	(Breast milk) AND (immunology)	38.- 515	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Texto completo</li> <li>2. Texto gratis</li> <li>3. Fecha de publicación: 5 años</li> </ol>
PubMed	calostro orofaríngeo and premature	39.- 1	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Texto completo</li> </ol>
PubMed	(oropharyngeal colostrum) AND (premature)	40.- 0	
Scielo.org	Calostro (AND) prematuro	41.- 2	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Todos los índices</li> <li>2. Todos los índices</li> <li>3. Sólo Chile</li> </ol>
Scielo.org	Colostrum (AND) premature	42.- 11	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Todos los índices</li> <li>2. Todos los índices</li> </ol>

Scielo.org	Calostro (OR) Leche materna (AND) recién nacido.	43.- 2	1. Todos los índices 2. Todos los índices 3. Todos los índices
Scielo.org	Colostrum (OR) Breast milk (AND) Newborn	44.- 86	1. Todos los índices 2. Todos los índices

			3. Todos los índices
Scielo.org	Enterocolitis necrotizante (AND) Recién nacido	45.- 12	1. Colección: Chile 2. Idioma: español
Scielo.org	Necrotizing enterocolitis (AND) newborn	46.- 13	1. Colección: Chile. 2. Idioma: español
Scielo.org	(nutricion enteral) AND (prematuro)	47.- 14	1. Idioma: español
Scielo.org	(enteral nutrition) AND (premature)	48.- 2	1. Colección: Chile
Scielo.org	(leche humana) AND (enterocolitis)	49.- 4	1. Idioma: español
Scielo.org	(human milk) AND (enterocolitis)	50.- 5	1. Colección: Chile
Scienze Direct (Elsevier)	Calostro	51.- 1	1. Autor: Clara Alonso
Scienze Direct	Colostrum	52.- 1	1. Autor: Clara Alonso

(Elsevier)			
Sciense Direct (Elsevier)	Calostro enterocolitis	53.- 8	1. Título de la publicación: anales de pediatría
Sciense Direct (Elsevier)	Colostrum Necrotizing enterocolitis	54.- 51	1. Título de la publicación: The Journal Of Pediatrics
Sciense Direct (Elsevier)	Necrotizing enterocolitis Human milk Premature infant	55.- 33	1. Últimos 5 años 2. Tipo de artículo: Research articles 3. Título de la publicación: Early Human Development
Sciense Direct (Elsevier)	Enterocolitis necrotizante Leche humana Infante prematuro	56.- 0	
Sciense Direct (Elsevier)	Calostro en recién nacidos	57.- 32	1. -Artículos de investigación 2. -Otro
Sciense Direct (Elsevier)	Colostrum in newborns	58.- 254	1. Desde 1990-2010 2. Tipo de artículo: Research articles 3. Título de la publicación: Journal of Dairy Science

			4. Tipo de acceso: Open access
--	--	--	--------------------------------

Sciense Direct (Elsevier)	Leche materna en recién nacidos prematuros	59.- 12	1. Año 2005, 2007, 2010
Sciense Direct (Elsevier)	breast milk in premature newborns	60.- 574	1. tipo de artículo: Research articles 2. título de la publicación: The journal Of Pediatrics
Sciense Direct (Elsevier)	Leche humana en neonatos	61.- 105	1. Tipo de artículos: Artículos de investigación
Sciense Direct (Elsevier)	Human milk in neonates	62.- 207	1. Desde 2000-2015 2. Tipo de artículos: Research articles 3. Título de la publicación: The journal Of Pediatrics
Clinical Key (Elsevier)	Leche materna y neonatos	63.- 44	1. Idioma: español 2. Últimos 5 años
Clinical Key (Elsevier)	breast milk and neonates	64.- 360	1. Idioma: español e inglés 2. Últimos 3 años
EMBASE	calostro and prematuros	65.- 4	1. Búsqueda básica
EMBASE	colostrum and prematures	66.- 41	1. Búsqueda avanzada

EMBASE	((inmunologia and prematuro and leche materna) or calostro).af.	67.- 32	1. Búsqueda multicampo
EMBASE	((Immunology and premature and breast milk) or colostrum).af.	68.- 15654	1. Búsqueda multicampo
EMBASE	(prematuro and leche humana).af.	69.- 3	1. Búsqueda multicampo
EMBASE	(premature and human milk).af	70.- 6741	1. Búsqueda multicampo
EMBASE	(Colostrum and Enterocolitis Necrotizing).af.	71.- 66	1. Búsqueda multicampo 2. Límites: Texto Completo 3. Año de publicación: 2000-2020
EMBASE	(Calostro y Enterocolitis necrotizante).af.	72.- 0	1. Búsqueda multicampo 2. Límites: Texto completo 3. Año de publicación: 2000-2020
EMBASE	(Enteral Nutrition and Enterocolitis Necrotizing).af.	73.- 422	1. Búsqueda Multicampo 2. Límites: Texto completo 3. Año de publicación: 2015-2020
EMBASE	(Nutrición enteral y enterocolitis necrotizante).af.	74.- 140	1. Búsqueda Multicampo 2. Límites: Texto completo 3. Año de publicación: 2015-2020

EMBASE	(Immunology and oropharyngeal colostrum).af.	75.- 19	1. Búsqueda multicampo
EMBASE	(Inmunología y calostro orofaríngeo).af.	76.- 19	1. Búsqueda multicampo
MEDLINE	Calostro/ y Infante, Prematuro/ y Humano	77.- 0	
MEDLINE	Colostrum/ and Infant, Premature/ and Humans/	78.- 129	1. Últimos 5 años
MEDLINE	Leche Humana/ y Prematuros	79.- 0	
MEDLINE	Human Milk/ and Premature	80.- 1667	1. Últimos 5 años
MEDLINE	Enterocolitis Necrotizante/ y Prematuros	81.- 0	
MEDLINE	Necrotizing Enterocolitis/ and Premature	82.- 3399	1. Últimos 5 años
MEDLINE	Enterocolitis Necrotizante/ y Prematuros/ y Calostro	83.- 0	
MEDLINE	Necrotizing Enterocolitis/ and Premature/ and Colostrum	84.- 0	
MEDLINE	Nutrición Enteral/ y	85.- 0	

	Prematuros		
MEDLINE	Enteral Nutrition/ and Premature	86.- 390	1. Idioma: English language 2. Full text 3. Año de publicación: últimos 5 años

### ANEXO N°3: Descripción de estudios incluidos parte I

Estudios según año de publicación, objetivo, diseño y cobertura territorial					
Autor	Título	Año de Public.	Objetivo	Diseño	Cobertura Territorial
Adamkin, David H	Mother's milk, feeding strategies, and lactoferrin to prevent necrotizing enterocolitis.	2012	Este artículo revisa brevemente la información relacionada con la leche materna, las estrategias de alimentación enteral y los datos preliminares sobre la lactoferrina en la prevención de la ECN en bebés de MBPN.	Artículo de revisión narrativa	Kentucky, USA
Alshaikh et al	Effect of a quality improvement project to use exclusive mother's own milk on rate of necrotizing enterocolitis in preterm infants.	2015	Evaluar el impacto de este proyecto de mejora de la calidad (IC) sobre la incidencia de ECN en esta población.	Estudio cuantitativo observacional retrospectivo	Estados Unidos
Álvarez et al.	Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A	2015	Evaluar los efectos que pueda tener la administración de calostro orofaríngeo, administrado durante los primeros 15 días posnatales, sobre los niveles de inmunoglobulina A (IgA) sérica en recién nacidos prematuros de muy bajo peso durante el primer mes de vida.	Estudio de casos y controles	Granada

Bardanzellu et al	"Omics" in human colostrum and mature milk: looking to old data with new eyes	2017	Aportar nueva evidencia en términos de transcriptómica, proteómica, metabolómica y microbiómica, también en relación con las enfermedades metabólicas maternas y/o anomalías fetales y subrayar las funciones de los factores de crecimiento (FC).	Revisión sistemática	Italia
Cañizo et al	Availability of donor milk for very preterm infants decreased the risk of necrotizing enterocolitis without adversely impacting growth or rates of breastfeeding.	2019	Comparar la incidencia de complicaciones clínicas (ECN y sepsis de aparición tardía) en lactantes muy prematuros ( $\leq 32$ semanas de edad gestacional al nacer) antes y después de la introducción de la leche de donante en lugar de fórmula artificial para complementar la propia leche materna cuando sea necesario.	Estudio observacional de cohorte retrospectivo, unicéntrico.	España
Chen et al	Digested early preterm human milk suppresses tumor necrosis factor-induced inflammation and cytotoxicity in intestinal epithelial cells.	2018	Determinar el efecto de la leche materna entera digerida sobre la inflamación, el estrés oxidativo y la citotoxicidad en células epiteliales intestinales humanas Caco-2 estimuladas con lipopolisacáridos o factor de necrosis tumoral (FNT) para imitar las posibles agresiones in vivo que enfrenta el tracto gastrointestinal del bebé prematuro.	Experimental	Estados Unidos.
Chowning et al	A retrospective analysis of the effect of human milk on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth.	2016	Determinar si el uso de leche materna de donante (LMD) en neonatos de muy bajo peso al nacer (MBPN, $\leq 1500$ g) en una gran unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) afectó la tasa de ECN o crecimiento impactado.	Estudio retrospectivo	Kentucky, Estados Unidos

Cohen et al	Availability of donor human milk decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in VLBW infants	2020	Determinar si un proyecto de mejora de la calidad en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de Nueva Jersey para promover la alimentación con leche materna (LM) estaría asociado con una disminución de la ECN.	Estudio cuantitativo descriptivo longitudinal	New Jersey, USA
Davis et al	The role of human milk in decreasing necrotizing enterocolitis through modulation of the infant gut microbiome: a scoping review.	2020	Resumir el estado de la ciencia con respecto a la hipótesis de que la composición del microbioma intestinal es un mediador de la relación entre la leche materna y la disminución de la incidencia de enterocolitis necrotizante en una muestra de bebés humanos.	Revisión	United States
Delaney	Team-based implementation of an exclusive human milk diet.	2019	Implementación de una dieta exclusiva de leche materna para bebés nacidos con 1250 gramos o menos con el objetivo de reducir la ECN, la intolerancia alimentaria, el uso de nutrición parenteral y la sepsis de aparición tardía. También se evaluó el tiempo de internación, la displasia broncopulmonar (DBP) y la retinopatía del prematuro.	Estudio de grupos de caso y control	Estados Unidos, Virginia
Fanaro	Feeding intolerance in the preterm infant	2013	Resumir la información existente sobre este tema, que abarca desde los aspectos fisiopatológicos y clínicos hasta las estrategias de prevención y tratamiento probadas en estudios clínicos, con especial atención a los aspectos prácticos.	Revisión sistemática	Italia

Garg et al	Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: a meta-analysis of randomised controlled trials.	2018	Determinar la función del tratamiento con calostro orofaríngeo en la incidencia de ECN en los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento.	Revisión sistemática con Meta-análisis de ensayos clínicos aleatorizados y pruebas controladas	India.
Hair et al	Beyond necrotizing enterocolitis prevention: improving outcomes with an exclusive human milk-based diet.	2016	Comparar los resultados de los bebés antes y después del inicio de un protocolo de alimentación que proporciona una dieta exclusiva basada en leche materna.	Estudio de cohorte retrospectivo multicéntrico.	Estados Unidos
Hamilton et al.	Early enteral feeding in very low birth weight infants.	2014	Comparar la efectividad de un proyecto de mejora de la calidad basado en la educación y la relación del tiempo de la primera alimentación enteral con la enterocolitis necrotizante (ECN) o la incidencia de muerte y los días de nutrición parenteral (NP) en lactantes de MBPN.	Cuantitativo retrospectivo transversal	Estados Unidos, Carolina del Sur
Hannah et al	Decreased incidence of necrotizing enterocolitis after introduction of exclusive breast milk feeding in a single neonatal intensive care center	2017	Evaluar los efectos de la alimentación exclusiva con leche materna (LM) sobre la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) en recién nacidos prematuros.	Observacional retrospectivo	Korea
He et al	Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine	2014	Definir las funciones individuales de cada tipo de célula de la mucosa intestinal, así como las interrelaciones de señalización entre los diferentes tipos de células de la mucosa intestinal.	Experimental	USA

Herrmann and Carroll	An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis.	2014	Probar la hipótesis de que alimentar a los bebés prematuros con una dieta exclusivamente de leche materna reduce la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) asociada con la alimentación enteral.	Estudio observacional	Midwestern region of the United States.
Kim et al	A retrospective study on the effects of exclusive donor human milk feeding in a short period after birth on morbidity and growth of preterm infants during hospitalization.	2017	Evaluar y comparar el impacto de 2 grupos diferentes de alimentación láctea (leche materna donada y fórmula para prematuros) hasta un volumen de 130 ml/kg/d de alimentación enteral, sobre el crecimiento y la morbilidad de los prematuros hospitalizados.	Estudio retrospectivo	Korea
Kwok et al	Early enteral feeding in preterm infants.	2019	Identificar estrategias de alimentación óptimas comúnmente dividen las prácticas tempranas de alimentación enteral en enfoques conservadores y progresivos definidos arbitrariamente, basados en el momento y la velocidad del avance de la alimentación.	Revisión Cochrane.	Canadá
Lee et al	A quality improvement project to increase breast milk use in very low birth weight infants.	2012	Evaluar un proyecto colaborativo multihospitalario diseñado para aumentar la alimentación con leche materna en bebés prematuros.	Estudio observacional	California, Estados Unidos
Lee et al	Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT.	2015	Determinar los efectos inmunológicos de la administración de calostro orofaríngeo en lactantes extremadamente prematuros.	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado	Seúl, Corea.
Maffei and Schanler	Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis!	2017	Describir los efectos beneficiosos de una dieta de leche materna y el papel de la leche materna de donante para comprender los efectos protectores específicos de estas dietas contra la ECN.	Revisión	Sin información

Manea et al	Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants.	2016	Determinar si la alimentación enteral temprana mejora la tolerancia digestiva y si existe una diferencia en el crecimiento entre los recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer que fueron alimentados con fórmula y los que fueron alimentados con leche materna.	Estudio de casos y controles	Romania
Martín-Álvarez et al	Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates.	2020	Evaluar los efectos de la administración de leche materna orofaríngea en la señalización inflamatoria de bebés extremadamente prematuros.	Cuantitativo casos y controles.	España
Miller et al	A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants.	2018	Recolectar, analizar y actualizar la información que hay en torno a la alimentación con leche materna y la morbilidad de los prematuros de bajo peso	Sistemático, con estudios experimentales y observacionales	Sin información
Moreira	Evolução da colonização da microbiota fecal de recém-nascidos prematuros submetidos à colostroterapia	2019	Evaluar el establecimiento de la microbiota intestinal en recién nacidos prematuros sometidos a terapia con calostro	Estudio de casos y controles	UCIN de la Maternidad Leonor Mendes de Barros, en São Paulo
Moreno et al	Enhancement of immune response mediated by oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates.	2019	Evaluar el efecto del calostro orofaríngeo sobre los niveles séricos de inmunoglobulinas, lactoferrina y resistina durante el primer mes de vida y realizar un seguimiento del resultado clínico de los recién nacidos.	Diseño casos y controles, o aleatorio	España
Nathan et al	A quality improvement initiative to reduce necrotizing enterocolitis across hospital systems.	2018	Evaluar si la utilización de la metodología de mejora de la calidad para estandarizar la atención y aplicar prácticas basadas en la evidencia, reduciría nuestra tasa de ECN.	Cuantitativo (comparación resultados antes y después de proyecto de mejora)	Estados Unidos

Palmeira y Carneiro	Immunology of breast milk	2016	Justificar el fomento de la lactancia materna por los primeros 6 meses cuando la producción de IgA del lactante es insuficiente	Artículo de revisión (sin información registros, método, probablemente e narrativa)	Brasil
Pérez et al.	Incidencia de enterocolitis necrosante en niños prematuros alimentados precozmente	2011	Comparar la incidencia de ECN y la mortalidad entre prematuros en quienes se inició alimentación entérica a las 48 horas de vida extrauterina, frente a otros en quienes se empezó al quinto día de vida.	Ensayo clínico controlado	Bucaramanga, Colombia
Pletsh, Donna	Mothers' "liquid gold": a quality improvement initiative to support early colostrum delivery via oral immune therapy (OIT) to premature and critically ill newborns.	2013	Facilitar la disponibilidad de la inmunoterapia oral para los recién nacidos prematuros y en estado crítico tan pronto como sea posible después del nacimiento.	Casos y controles	Canadá
Rodriguez et al.	A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants.	2010	Determinar la seguridad de la administración orofaríngea del calostro de la propia madre a los lactantes de peso extremadamente bajo al nacer en los primeros días de vida.	QuasiExperimental	Estados Unidos.
Rojas et al.	Health professional's perception about the use of human colostrum, as preventive measure for necrotizing enterocolitis in preterm newborns	2020	Describir la percepción de profesionales de salud sobre el uso de calostro en recién nacidos prematuros, como factor protector de enterocolitis necrotizante.	Cualitativo	Región de Valparaíso, Chile

Sadeghirad et al	Human and bovine colostrum for prevention of necrotizing enterocolitis: a meta-analysis	2018	Determinar la efectividad y la seguridad del calostro humano y bovino para reducir la ECN, la mortalidad, la sepsis, el tiempo de alimentación completa y la intolerancia alimentaria en recién nacidos prematuros.	Revisión sistemática	Estados Unidos
Sanchez et al	Reduction in necrotising enterocolitis after implementing an evidence-based enteral nutrition protocol in very low birth weight newborns	2016	Valorar el impacto del nuevo régimen de alimentación en la incidencia de ECN.	Estudio QuasiExperimental, prospectivo, de intervención con medida antes/después.	España
Seigel et al	Early administration of oropharyngeal colostrum to extremely low birth weight infants	2013	Determinar el impacto clínico de la implementación de un protocolo de calostro orofaríngeo universal en bebés con peso de nacimiento extremadamente bajo en nuestra sala de cuidados intensivos.	Estudio de cohorte retrospectivo	Estados Unidos
Sharma et al	Role of oropharyngeal administration of colostrum in very low birth weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: a randomized controlled trial.	2020	Estudiar el papel de la administración orofaríngea de calostro (ACO) en lactantes de muy bajo peso al nacer para reducir la enterocolitis necrotizante (ECN).	Ensayo clínico controlado aleatorio	Sin información
Shulhan et al	Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products.	2017	Resumir lo que se sabe sobre los factores que contribuyen a la aparición y progresión de la ECN, analizar sus implicaciones en los costos de la atención médica y explorar el impacto que las diferentes fórmulas y la leche materna tienen en esta enfermedad.	Revisión sistemática	No se especifica, debido a que es una recopilación de conocimientos actuales

Tao et al	Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs	2020	Evaluar los efectos de la administración orofaríngea de calostro en recién nacidos prematuros mediante la actualización de la revisión sistemática en este tema.	Revisión sistemática	China
Thai and Gregory	Bioactive factors in human breast milk attenuate intestinal inflammation during early life	2020	Describir los componentes microbianos, inmunológicos y metabólicos clave de la leche materna que se ha demostrado que desempeñan un papel en los mecanismos de la inflamación intestinal y/o la prevención de la ECN.	Revisión sistemática	Estados Unidos
Tudehope	Human milk and the nutritional needs of preterm infants.	2013	Demostrar que la alimentación con leche materna (LM) disminuye la incidencia de infección y enterocolitis necrotizante, mejora el desarrollo neurológico, pero puede disminuir el crecimiento ponderal y lineal.	Revisión sistemática	Australia
Walsh et al	Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants.	2020	Determinar cómo la alimentación enteral completa temprana, en comparación con la introducción tardía o progresiva de la alimentación enteral, afecta el crecimiento y los eventos adversos como la ECN, en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer.	Revisión sistemática	No específica
Zhang et al	Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis.	2020	Resumir la evidencia que se centra en los efectos de diversas dosis de leche materna sobre el riesgo de enterocolitis necrotizante neonatal (ECN).	Revisión sistemática	Estados Unidos, China

#### ANEXO N°4: Descripción de estudios incluidos parte II

Estudios según aspectos de métodos						
Autor	Población	Muestra	Fuentes de Información	Intervención	Protocolo de administración	Tratamiento o Situación de Comparación
Adamkin, David H	Sin información en resumen	Sin información en resumen	Sin información en resumen	Sin información en resumen	Sin información en resumen	Sin información en resumen
Alshaikh et al	En total, se identificaron 217 y 281 bebés nacidos con <32 semanas de gestación en Foothills Medical Center en el período inicial y sostenido, respectivamente entre el 1 de diciembre de 2009 y el 31 de marzo de 2012	Estudio poblacional. En total, 217 y 281 bebés nacidos con <32 semanas de gestación, 8 y 13 sujetos fueron excluidos debido a anomalías congénitas, además de 9 y 14 sujetos que murieron en el período inicial y sostenido, respectivamente.	Revisión de la literatura y las prácticas de otras instituciones para promover el uso exclusivo de leche materna en bebés prematuros de <32 semanas de gestación.	El equipo desarrolló cambios en la práctica que se implementaron en febrero de 2010. Realizaron un seguimiento del uso de leche materna y la aparición de la etapa ECN >= 2 desde enero de 2009 hasta marzo de 2012, cuando se introdujo la leche materna de donante. Los sujetos se dividieron en tres grupos: fase inicial (año 2009; n = 189), fase de intervención (año 2010; n = 202) y fase de mantenimiento (enero de 2011-marzo de 2012; n = 254).	Sin información	Se compararon los resultados clínicos de las fases inicial y sostenida.

Álvarez et al.	Unidad de neonatología del hospital universitario virgen de las nieves, de Granada, desde Abril de 2014 hasta abril 2015.	38 recién nacidos $\leq 32+6$ semanas y/o menores de 1000 g de peso. (20 casos y 18 controles).	Base de datos (sistema informático SPSS 21.0)	Administración de 0.2ml de calostro cada 4 horas los primeros 15 días.	Sí	Administración orofaríngea de calostro versus no administración de calostro materno.
Bardanzellu et al	No aplica	No aplica	Base de datos: MEDLINE	Sólo se analizan textos	Sin información	No aplica
Cañizo et al	UCIN Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona.	227 recién nacidos muy prematuros ingresados en nuestra unidad neonatal antes (Grupo 1, n = 99) y después (Grupo 2, n = 128)	Las variables clínicas y de crecimiento, así como los suministros nutricionales, se extrajeron de las historias clínicas.	Uso de fórmula artificial para prematuros (Grupo 1) o leche de donante (Grupo 2) para la alimentación enteral en ausencia de suficiente leche materna propia.	Sí. La nutrición parenteral (NP) se inicia inmediatamente después del nacimiento a través de una vía central. La nutrición enteral se inicia lo antes posible según el estado clínico del paciente.	Incidencia de ECN y sepsis de aparición tardía en recién nacidos muy prematuros ingresados en UCIN antes y después de la introducción de leche donada.

Chen et al	Bebés ingresados en el Centro Médico de la Universidad Rush entre 2009 y 2010.	Diez muestras de leche humana entera digerida (LH; primera muestra de leche materna disponible de cada sujeto; varió desde los días 2 a 8 después del parto, lo que representa el calostro o la leche de transición) de 10 madres diferentes de bebés prematuros ingresados en el Centro Médico de la Universidad de Rush entre 2009 y 2010 se digirieron para simular al bebé prematuro digestión según lo establecido previamente y descrito por Friel et al.	Protocolo	Se expusieron células Caco-2 completamente diferenciadas a leche humana entera digerida (n = 10; muestras de 10 individuos diferentes) antes de la estimulación con lipopolisacáridos, FNT o sin estimulación durante la noche. La inflamación se determinó por la producción de interleucina-8, el estrés oxidativo por los niveles de F2-isoprostano y la citotoxicidad por la lactato deshidrogenasa liberada.	Sí	No establece
Chowning et al	Recién nacidos de MBPN que fueron admitidos en el Servicio de Neonatología de la Universidad de Louisville en el Hospital Infantil Kosair en Louisville, KY, entre el 1 de enero de 2008 y el 28 de febrero de 2013	550 neonatos de MBPN después de la introducción de leche materna de donante como dieta preferida si no se disponía de leche materna.	Información clínica	Administraron leche materna donada a 550 recién nacidos de muy bajo peso al nacer	Sin información	Lactantes que recibieron leche materna donada versus los que recibieron leche materna

Cohen et al	14 UCIs neonatales de New Jersey, entre los años 2009 a 2016	9400 infantes (7182 no se disponía de leche materna de donante y 2218 disponía leche materna de donante).	Base de datos VON	Durante la fase inicial de 2009 a 2012, los centros promovieron la alimentación temprana con leche materna propia y leche materna de donante (LMD) como parte fundamental de sus medidas de prevención de infecciones. La segunda fase, iniciada en 2013, se centró en incrementar los esfuerzos para proporcionar leche materna antes y mantener su uso por más tiempo. Se alentó la promoción del uso de LMD durante el período de 8 años.	No aplica	Incidencia de ECN habiendo administrado LMD y sin administrar LMD.
Davis et al	Sin información.	Se incluyó cualquier artículo de investigación primaria que investigara el enfoque de esta revisión.	Revisiones de literatura, estudios en animales, ensayos de medicación, protocolos, resúmenes de talleres, estudios de casos, comentarios, publicaciones solo de resúmenes, estudios no relacionados con la ECN o la leche materna. PubMed, MEDLINE, GLOBAL HEALTH, EMBASE, CINAHL y EBSCO Academic Premier. Búsqueda MeSH	Sin información.	Sin información.	Sin información.

Delaney	Unidad de cuidados intensivos neonatales de la Universidad de Virginia es una unidad de 51 camas con aproximadamente 600 a 700 admisiones por año.	Sin información en resumen.	Un grupo de trabajo desarrolló sistemas para cargar y documentar los productos utilizados en una DELM. Los resultados se compararon con un grupo control de neonatos similares nacidos antes de la disponibilidad de una DELM.	Implementación de una dieta exclusiva de leche materna (DELM) versus grupo control de neonatos nacidos antes de la implementación de esta dieta.	Sin información.	Un grupo de trabajo desarrolló sistemas para cargar y documentar los productos utilizados en una DELM. Los resultados se compararon con un grupo control de neonatos similares nacidos antes de la disponibilidad de una DELM.
Fanaro	Internacional	No aplica	Revisión sistemática Cochrane	Succión no nutritiva; Ayuno/alimentación precoz; avance lento/rápido de los volúmenes de alimentación enteral; alimentación en bolo continua/intermitente; alimentación por sonda transpilórica/gástrica.	Las prácticas de alimentación, especialmente en la primera fase delicada del avance de la alimentación, pueden diferir notablemente entre los centros y, en ausencia de protocolos locales estandarizados, incluso dentro de las unidades médicas individuales.	Estrategias de prevención y tratamiento de intolerancia alimentaria

Garg et al	4 estudios	No aplica	Se realizó la búsqueda en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL), búsqueda en la base de datos electrónica de PubMed y EMBASE; resúmenes de conferencias: actas de las Sociedades Académicas de Pediatría (Sociedad Americana de Pediatría, Sociedad de Investigación Pediátrica y Sociedad Europea de Investigación Pediátrica 2013-2017).	Sin información.	Sin información.	Administración orofaríngea del calostro en comparación con placebo o ninguna intervención
Hair et al	Se incluyeron un total de 1587 bebés de cuatro centros en Texas, Illinois, Florida y California.	Un total de 1.587 lactantes con un peso al nacer <1.250 g. Se excluyó a los lactantes si presentaban anomalías congénitas importantes o fallecían en las primeras 12 horas de vida.	Protocolo	Los lactantes con un peso al nacer <1250 g que recibieron una dieta a base de bovinos de leche materna fortificada con fortificante bovino y/o fórmula para prematuros se compararon con los lactantes que recibieron un protocolo de alimentación a base de leche materna recientemente introducido. Se excluyó a los lactantes si presentaban anomalías congénitas importantes o	Sí	Se comparó a los lactantes que recibieron una dieta a base de bovinos de leche materna fortificada con fortificante bovino y/o fórmula para prematuros con los lactantes que recibieron un protocolo de alimentación de dieta exclusiva a base de leche materna.

				fallecían en las primeras 12 horas de vida. Los datos se recopilaron 2-3 años antes y después de la introducción de una dieta exclusiva a base de leche materna. Los resultados primarios fueron la enterocolitis necrotizante (ECN) y la mortalidad. Los resultados secundarios incluyeron sepsis de aparición tardía, retinopatía del prematuro (ROP) y displasia broncopulmonar (DBP)		
Hamilton et al.	Única unidad de cuidados intensivos neonatales de cuidados terciarios (Medical University of South Carolina) entre 1 Enero 2007-30 Junio 2008 y 1 Enero 2009-30 Junio 2010	603 neonatos de muy bajo peso al nacer. Grupo 1.277 y Grupo 2.326	Base de datos de información perinatal del hospital universitario	Las 2 épocas se dividieron temporalmente mediante una iniciativa de mejora de la calidad para estandarizar el inicio de la alimentación enteral en las horas posnatales 6-24.	Sí	Los lactantes de MBPN nacidos en 2 épocas se compararon según la hora de la primera alimentación, los días de NP, la incidencia de ECN o muerte y el tipo de alimentación.
Hannah et al	UCIN del Hospital Bundang de la Universidad Nacional de Seúl	Un total de 374 niños fueron evaluados para la inscripción con 174 niños incluidos en el período I y 174 niños incluidos en el período II.	Registros médicos vamos a tener que uniformizar: registros médicos como ficha clínica, registros hospitalarios como bases de datos	Alimentación con leche materna principalmente según disponibilidad, si no estaba disponible, banco de leche o fórmula	Sin información	Incidencia de ECN antes y después de la introducción de la lactancia materna exclusiva

He et al	Sin información en resumen.	Sin información en resumen.	Sin información en resumen.	Sin información en resumen.	Sin información en resumen.	Sin información en resumen.
Herrmann and Carroll	<p>Reclutando bebés de 5 UCIN en hospitales dentro de los Estados Unidos: 1) NorthShore University HealthSystem en Evanston, 2) Betty H. Cameron Women &amp; Children's Hospital (New Hanover Regional Medical Center) en Wilmington, 3) Hospital de Niños St. Joseph en Paterson, Nueva Jersey; 4) Advocate Children's Hospital en Park Ridge, y 5) Morristown Medical Center en Morristown, Nueva Jersey.</p> <p>Anticipamos una población de estudio compuesta por los siguientes datos demográficos: 31% afroamericanos, 35% caucásicos no hispanos y 27% hispanos, 3% asiáticos y 4% otros.</p>	De tipo cuantitativa y cualitativa, debido a que, el estudio era para bebés de menos de 33 semanas de edad gestacional, en una sola unidad de cuidados intensivos	A través del análisis de muestras anteriores a la fecha y otras actualizadas.	La dieta exclusivamente de leche materna elimina prospectivamente la leche de fórmula de origen bovino, incluidos los fortificantes de origen bovino, hasta 33 semanas postmenstrual. Compara los datos clínicos de 2,5 años de la dieta exclusivamente de leche materna con los datos de bebés similares que recibieron productos lácteos derivados de la vaca 33 semanas antes postmenstrual en los 6,5 años anteriores.	Sin información	Se compararon los datos obtenidos de la dieta exclusivamente de leche materna que eliminó prospectivamente la leche artificial de origen bovino y los datos los datos de los 6,5 años anteriores para bebés similares que recibieron productos lácteos de origen bovino antes de las 33 semanas postmenstrual.

Kim et al	En este estudio retrospectivo, revisamos 132 bebés de bajo peso al nacer (BPN) <1500 g y edades gestacionales (EG) de menos de 32 semanas, que nacieron vivos e ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital Universitario Kyung-Hee en Gangdong en Corea, entre enero de 2011 y diciembre de 2016	132 bebés; 2 grupos (alimentados exclusivamente con leche materna de donante o con una combinación de fórmula para prematuros y leche materna de donante o leche materna)	Historias clínicas electrónicas de los bebés	El grupo leche materna de donante (LMD) recibió LMD pasteurizado del banco de leche materna del Hospital Universitario Kyung-Hee en Gangdong hasta que se logró un volumen de 130 ml/kg/d de ingesta enteral, luego progresó a una ingesta alterna de (LMD) fortificada con fortificante de LM y un aumento de la fórmula para prematuro (FP) en calorías antes del alta. El grupo FP recibió principalmente FP desde el día 1 del parto hasta el alta.	Sí	Comparar las morbilidades y el crecimiento de los bebés prematuros que fueron alimentados exclusivamente con LMD con los bebés prematuros que fueron alimentados con una combinación de FP y LMD o LM desde el nacimiento, hasta que se logró una nutrición enteral completa (130 ml / kg / d) en ambos grupos
Kwok et al	Muy prematuros y con muy bajo peso al nacer (MBPN) lactantes clínicamente estables, sin mayor mortalidad o incidencia de ECN.	Sin información.	Metaanálisis de ensayos aleatorizados que indican la alimentación trófica temprana dentro de las 48 horas posteriores al nacimiento e introducción de la alimentación enteral progresiva antes de los 4 días de vida.	En los bebés prematuros, la alimentación enteral se administra comúnmente en el estómago a través de un tubo de alimentación debido a las dificultades del desarrollo para coordinar la succión, la deglución y la respiración. Tales alimentaciones se administran comúnmente como alimentaciones en bolo intermitente por sonda o como alimentación continua. Las alimentaciones en bolo son administradas durante 10 a 20 minutos, mientras que la	No aplica	Alimentación trófica temprana versus ayuno enteral.

				alimentación continua se administra de forma continua, generalmente con bomba.		
Lee et al	Se incluye si de 401 a 1500 g al nacer, o de 22 a 29 semanas de gestación, recibidos entre el 1 de octubre de 2008 y el 31 de marzo de 2011, o entregados y transferidos a la UCIN en el CPQCC dentro de las 48 horas posteriores al parto, Alta o transferencia a otro hospital CPQCC para crecimiento o alta.	Los sujetos fueron seleccionados y categorizados por fecha de admisión, independientemente de la fecha de salida. La cohorte analítica representa un censo completo de pacientes elegibles de las unidades de cuidados intensivos neonatales para el estudio.	Observacional	La intervención constó de un paquete de cambios que se basó en gran medida en el kit de herramientas. Debido al gran alcance de este paquete, se implementaron 3 categorías de intervención.	Sí	No se viene a comparar ninguna situación, lo que busca este estudio es mejorar las tasas de alimentación materna al momento del alta, esto se trató de solucionar con la entrega de un kit de herramientas.

Lee et al	Los recién nacidos antes de las 28 semanas de gestación se inscribieron desde enero de 2012 hasta diciembre de 2013 en la UCIN del Hospital Infantil de la Universidad Nacional de Seúl en Seúl, Corea.	48 recién nacidos prematuros nacidos antes de las 28 semanas de gestación.	Sin información.	A las madres se les entregaron bolsas de recolección de leche estéril pre etiquetadas y se les indicó que recolectaran su calostro usando un método sanitario de extracción manual y luego enviaran el calostro a la UCIN inmediatamente para su refrigeración. Los sujetos recibieron 0,2 ml de calostro de su madre o agua estéril por vía orofaríngea cada 3 horas durante 3 días a partir de las 48 a 96 horas de vida. Para medir las concentraciones de inmunoglobulina A secretora, lactoferrina y varias sustancias inmunes, se obtuvieron orina y saliva durante las primeras 24 horas de vida y a los 8 y 15 días.	Sí	Se comparó los niveles de inmunoglobulina A en la primera semana, lactoferrina en la primera semana, niveles de interleuquina-1 $\beta$ en orina a la segunda semana, niveles de factor de crecimiento transformante salival $\beta$ 1 y de interleuquina 8 a la segunda semana y la incidencia de sepsis.
Maffei and Schanler	No aplica	No aplica	Sin información	Sin información.	No	Dieta leche materna versus proteína bovina

Manea et al	Se llevó a cabo entre 2012 y 2013 e involucró a 34 lactantes de ELBW de la Clínica de Neonatología Pretérmino del Hospital Clínico Infantil "Louis Turcanu" de Timisoara, Rumania.	34 bebés EBPN	Protocolo	Se introdujo la nutrición enteral temprana para todos los lactantes: el grupo I se alimentó con fórmula, mientras que el grupo II se alimentó con LM. A los bebés de cada grupo se les dio el tipo de leche designado (fórmula / leche materna), utilizando el mismo método de alimentación y el mismo avance en la tasa de volumen. Fueron monitoreados para detectar cualquier evidencia de intolerancia digestiva (es decir, signos clínicos de infección y ECN). También se controlaron sus curvas de crecimiento y signos de infección.	Sí	Recién nacidos alimentados con fórmula versus recién nacidos alimentados con leche materna
-------------	--	---------------	-----------	--	----	--

Martín-Álvarez et al	Los criterios de inclusión fueron lactantes extremadamente prematuros en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales con <32 semanas de gestación y / o con un peso inferior a 1500 g al nacer.	Los recién nacidos (n = 100) se dividieron en dos grupos: el grupo de leche materna (n = 48) que recibió leche materna a través de la orofaringe y el grupo de control (n = 52)	Datos clínicos durante la hospitalización; fichas clínicas.	En las primeras 24 h posparto, las madres debían obtener la LM cada 2 a 3 h mediante bombeo eléctrico, luego una enfermera capacitada administró la leche a los recién nacidos a través de jeringas estériles, a través de la vía orofaríngea. Cada día, se prepararon jeringas con 0,2 ml de leche materna, se etiquetaron y se almacenaron a 4°C en vasos de plástico etiquetados. Antes de la administración de la leche, la jeringa se calentó durante 5 minutos en la incubadora del bebé. Posteriormente se obtuvieron cuatro muestras de sangre durante los primeros 30 días de vida posnatal para evaluar la influencia en la señalización inflamatoria.	Sin información	Se comparó un grupo de recién nacidos que recibió leche materna a través de la orofaringe con un grupo que no recibió leche materna por no estar disponible en las primeras 24 horas de vida.
Miller et al	Lactantes nacidos con ≤28 semanas de gestación (a partir de 1990) y / o las publicaciones con un peso medio al nacer de la población de estudio informado de ≤1500 g	De tipo cualitativa	Bases de datos en línea que incluían Medline, PubMed, CINAHL, Scopus y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados	No se identifica ninguna bien definida	Sí	Análisis de diversas fuentes que tratan sobre el tema a lo largo de los años, con criterios de inclusión y de exclusión bien definidos, trabajo realizado por dos autores.

Moreira	33 recién nacidos prematuros ingresados a la unidad de cuidados intensivos	Se consideraron a 33 prematuros ingresados en la unidad de cuidados intensivos	Sin información	Se separó en 4 grupos según la terapia de calostro y el régimen alimenticio, después de esto se recolectaron muestras de heces por el plazo de los primeros 22 días de vida del prematuro, de la cual se le registró la microbiota intestinal.	Sí	La microbiota intestinal secuenciando la región V4 del ARNr 16S, análisis de genes y pcr en tiempo real.
Moreno et al	Recién nacidos prematuros nacidos con <32 semanas de gestación y / o peso <1500 g y asistidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, 2014-2016	100 RN, 48 grupo calostro y 52 grupo control.	Datos clínicos durante la hospitalización	Administrar 0,2 ml de calostro cada 3 horas durante 15 días.	Sin información	Resultados clínicos de ambos grupos.
Nathan et al	Tres UCIN (X, Y y Z): La UCIN X es una unidad de Nivel III con promedio de 229 lactantes de MBPN/año; La UCIN Y es una unidad de Nivel III con promedio de 136 lactantes de MBPN/año; La UCIN Z es una unidad de Nivel IV con promedio de 59 bebés de MBPN/año	Sin información.	Revisión exhaustiva de la literatura, una presentación y una discusión con el personal de la UCIN y los colegas quirúrgicos	Emplearon estrategias para aumentar el uso de leche materna, maximizar la perfusión intestinal y promover un microbioma saludable.	Sí	En bebés de muy bajo peso al nacer (MBPN) se emplearon estrategias para aumentar el uso de leche materna, maximizar la perfusión intestinal y promover un microbioma saludable, para disminuir la tasa de ECN

Palmeira y Carneiro	Sin información N° registros analizados	No aplica	Sin información	50 ml/kg/día de leche materna desde el nacimiento hasta el alta hospitalaria	Sin información	La cantidad diaria de leche materna ingerida y su efecto sobre la incidencia de infecciones.
Pérez et al.	Recién nacidos del Hospital Universitario Ramón González Valencia (se hospitalizan anualmente, en promedio, 90 niños prematuros con peso menor de 1.500 g)	239 neonatos	Revisión de ficha clínica.	Alimentación temprana y tardía con leche materna o fórmula láctea para prematuros.	Sin información	Incidencia de enterocolitis en alimentación temprana y tardía
Pletsh, Donna	Sin información	30 admisiones consecutivas a la UCIN que cumplieron con los criterios de inmunoterapia oral (ITO) y 30 admisiones recopiladas tres meses después de la implementación.	Admisiones consecutivas a la UCIN que cumplieron con los criterios de ITO en el London Health Sciences Centre, Canadá. Red neonatal canadiense.	Las estadísticas sobre los resultados de la ECN y la infección nosocomial (IN) se extraerán de la base de datos de la Red Neonatal Canadiense y se analizarán durante los mismos períodos de tiempo, antes y después de la intervención. Las tasas de morbilidad y mortalidad neonatal específicas del centro, presentadas anualmente en la conferencia nacional de intercambio de datos EPIQ-II, luego se correlacionaron con los resultados de ECN e IN en Centros de Ciencias de la Salud de Londres-Victoria.	Sí	30 admisiones consecutivas a la UCIN que cumplieron con los criterios de ITO. Los gráficos se auditaron para (a) el tiempo de extracción de la primera leche, (b) el momento de la primera dosis de ITO del bebé y (c) la exclusividad de la alimentación con LM al alta. Estos datos se analizarán en comparación con los datos de 30 admisiones recopilados tres meses

						después de la implementación.
Rodriguez et al.	Sin información.	Cinco lactantes de bajo peso de nacimiento extremadamente bajo (promedio de peso corporal y edad gestacional = 657 gramos y 25,5 semanas, respectivamente)	Protocolo	Los sujetos recibieron 0,2 ml de calostro administrado por vía orofaríngea cada dos horas durante 48 horas consecutivas, comenzando a las 48 horas de vida. Se midieron las concentraciones de sIgA y lactoferrina en los aspirados traqueales y la orina de cada sujeto al inicio del estudio, al finalizar la intervención y nuevamente 2 semanas después.	Protocolo	Antes y después
Rojas et al.	Profesionales de salud neonatológica de hospitales con UCIN	18 profesionales	Entrevista semiestructurada	Suministro precoz, dosificado y protocolizado de calostro a prematuros aún extremos, como medida profiláctica general y preventiva de Enterocolitis necrotizante.	Sí	No aplica

Sadeghira d et al	385 lactantes distribuidos en 8 estudios. No se encuentra más información	8 estudios, que consideraban un total de 385 lactantes	Búsquedas a través de Medline, Embase, Índice acumulativo de enfermería y literatura sanitaria afín, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y literatura gris.	Se encuentran diversas intervenciones a lo largo de los 8 estudios recolectados. Para la recopilación de intervenciones de estos 8 estudios se utilizó a dos revisores, que realizaron la selección, revisión y extracción de forma independiente.	No	Minucioso análisis de los 8 casos seleccionados, para los resultados dicotómicos se calculó el riesgo relativo, con su intervalo de confianza (IC), mientras que para los continuos su diferencia de medias y su IC
Sanchez et al	Todos los recién nacidos de menos de 1.500 g atendidos en nuestra unidad, incluyendo también a los nacidos en otro centro y que fueron trasladados durante su primera semana de vida.	2 grupos (155 vs. 115). Grupo I nacidos en el 2011, grupo II nacidos entre 2012 y 2013	Sin información.	Se realizó una guía de práctica clínica sobre alimentación enteral del RNMBP.	Sí	Grupos de RN de diferentes años, utilizando además distintas políticas de alimentación.
Seigel et al	Bebés con peso de nacimiento extremadamente bajo ingresados en la guardería de cuidados intensivos de Duke desde enero de 2007 hasta septiembre de 2011.	369 lactantes no alimentados por vía enteral cuyas madres estaban proporcionando leche materna.	Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba exacta de Fisher o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon cuando fue apropiado.	Los lactantes recibieron 0,1 ml de calostro orofaríngeo (COL) fresco en cada mejilla cada 4 horas durante 5 días a partir de las primeras 48 horas posnatales. Evaluamos datos demográficos, diagnósticos, antecedentes de alimentación y mortalidad y la presencia ECN médica, ECN quirúrgica y perforación espontánea.	Sí	Resultados antes y después de la implementación de un protocolo de COL.

				Las comparaciones entre grupos se realizaron utilizando la prueba exacta de Fisher o la prueba de suma de rangos de Wilcoxon cuando fue apropiado.		
Sharma et al	117 lactantes, 59 se asignaron al azar al grupo de administración calostro orofaríngeo (ACO) y 58 al grupo de atención de rutina.	Sin información en resumen	Sin información.	Los lactantes del grupo ACO recibieron calostro materno (0,2 ml), 0,1 ml en cada lado, después de 24 horas de vida posnatal y se les administró cada 2 horas durante las siguientes 72 horas, independientemente del estado de alimentación enteral del neonato.	Sin información en resumen	Sin información.
Shulhan et al	La población con la cual se trabaja en esta recopilación de datos viene a ser la de recién nacidos prematuros con enterocolitis necrotizante.	Muestra de carácter cualitativa, ya que, viene a recolectar los datos de cierto rango de población, con características bien definidas.	No se especifican a profundidad, pero el ensayo viene a recolectar información de diversas fuentes, toda aceptada por Khalid Aziz y Manoj Kumar	Al ser una recopilación de información con el fin de resumir y entregar un contenido más actualizado, no se logra encontrar una intervención específica.	No aplica	Comparación de la incidencia de ECN en prematuros de diferentes características, tipo gestacional y tratamientos.

Tao et al	9 estudios	No aplica	Bases de datos: PubMed, EMBASE, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y un sitio web de ensayos clínicos.	Se eligieron los ensayos controlados aleatorios que compararon la administración orofaríngea de calostro versus placebo en recién nacidos prematuros	Sin información	Alimentación con calostro orofaríngeo como intervención con placebo o sin intervención, y los resultados bioquímicos (colonización bacteriana), los resultados clínicos (sepsis de inicio tardío, enterocolitis necrotizante, muerte) y los resultados nutricionales (peso al alta, alimentación diaria iniciación)
Thai and Gregory	Sin información	No aplica	Bases de datos de PubMed y Google Scholar	No aplica	Sin información	Investigar factores bioactivos en la leche materna y sus efectos sobre la inflamación intestinal.

Tudehope	Sin información	Sin información	Revisión de meta análisis y ensayos controlados aleatorios	Sin información.	Esto dependía del estudio analizado, pero se sugiere crear un protocolo	Leche materna con leche de fórmula y sus efectos
Walsh et al	Se incluyeron seis ensayos, todos realizados en unidades de atención neonatal en la India durante la década de 2010. Los ensayos fueron en general de buena calidad, aunque la mayoría fueron pequeños (con 526 lactantes en total). Los participantes fueron recién nacidos prematuros de 1000 a 1500 g de peso al nacer.	Participaron 526 bebés.	MEDLINE Ovid, Embase Ovid, Maternity & Infant Care Database Ovid, the Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature, y bases de datos de ensayos clínicos, actas de congresos y listas de referencias de artículos recuperados para ensayos controlados aleatorios y ensayos cuasi aleatorios hasta octubre de 2020 .	Sin información en resumen	Sí	Se comparó la alimentación completa temprana suplementada con líquidos intravenosos.

Zhang et al	Recién nacidos prematuros de <37 semanas; ensayos controlados aleatoriamente (ECA); 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 ECN.	Muestra de tipo cualitativa, que consistió en la recolección de información, a manos de dos investigadores experimentados, que hicieron la extracción de datos de manera independiente	Los artículos elegibles en el estudio fueron aquellos que investigaban la asociación entre la leche materna y la ECN 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.	Para la recolección de la información se utilizaron criterios puntuales, los cuales fueron para la inclusión recién nacidos prematuros con una edad gestacional menor de 37 semanas; ensayos controlados aleatoriamente (ECA); 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; Estudios relacionados con ECN, y para la exclusión, estudios realizados en población especial distinta a los prematuros, como aquellos con una determinada enfermedad; estudios sin información adecuada o errores; publicación duplicada; estudios de cohortes, estudios de casos y controles, artículos de revisión, informes de casos, correspondencia o estudios en animales.	Sí	Se realizó una comparación en relación con la incidencia de la ECN en diferentes dosis de leche materna y uso de fórmula en RN <37 semanas.
-------------	---	--	--	---	----	---

### ANEXO N° 5. Tabla análisis de resultados

<b>Tabla de análisis según resultados</b> <b>(Positivo, negativo, no concluyente u otros)</b>				
	<b>Ref. rápida</b> <b>(Apellido año título)</b>	<b>Resultados</b>	<b>Contenido resultados (síntesis extraída de textos)</b>	<b>Tipo estudio</b>
1	Adamkin, David H, 2012, Mother's milk, feeding strategies, and lactoferrin to prevent necrotizing enterocolitis.	No concluyente	<p>Existen importantes beneficios para la defensa del huésped al alimentar a los bebés prematuros con la propia leche materna, que incluyen bebés de extremadamente bajo peso al nacer (EBPN). En estudios recientes está surgiendo una sugerencia de que la prevención de la ECN está asociada con el volumen de leche materna en las primeras semanas de vida que un lactante EBPN recibe o una dieta exclusivamente de leche materna en las primeras semanas de vida con un fortificante a base de leche materna.</p> <p>El mecanismo y la validez de estas observaciones requieren validación adicional con poblaciones de estudio más grandes.</p> <p>Sigue existiendo una incertidumbre clínica sustancial sobre el efecto de las estrategias, como retrasar la alimentación o aumentar lentamente los volúmenes, y el riesgo de ECN.</p>	Artículo de revisión narrativa
2	Alshaikh et al, 2015, Effect of a quality improvement project to	Positivo	El uso de leche materna exclusiva sigue siendo el principal factor protector contra ECN en recién nacidos prematuros. En el estudio, las tasas de ECN se redujeron del 8,9% al inicio al 4,8% en el período sostenido.	Estudio cuantitativo

	use exclusive mother's own milk on rate of necrotizing enterocolitis in preterm infants.		<p>La tasa de ECN disminuyó significativamente cuando se utilizó el modelo de regresión logística para corregir variables previas de ajuste de riesgo (es decir, edad gestacional, pequeña para la edad gestacional, la gravedad de la enfermedad al nacer y la persistencia del ductus arterioso que requirió tratamiento).</p> <p>Además, se proporciona un modelo de bajo costo para disminuir las tasas de ECN en las UCIN cuando no se dispone de leche de donante.</p>	observacional retrospectivo
3	Álvarez et al, 2015, Efectos de la administración de calostro orofaríngeo en recién nacidos prematuros sobre los niveles de inmunoglobulina A	Otros	<p>En el análisis comparativo entre casos y controles no se han obtenido diferencias estadísticamente significativas al inicio del estudio ni durante la administración del calostro orofaríngeo, aunque los niveles medios de IgA sérica dentro del grupo de intervención han sido superiores a los del grupo control. Al mes de vida el ascenso registrado en los niveles de IgA ha sido mayor en el grupo en el que se ha administrado calostro con respecto al grupo control, obteniéndose diferencias estadísticamente significativas: M4: 22,48 µg/ml vs. 30,34 µg/ml, p 0,026.</p>	Estudio de casos y controles
4	Bardanzellu et al, 2017, "Omics" in human colostrum and mature milk: looking to old data with new eyes.	Otros	<p>El estudio señaló que el curso del embarazo mostró una gran influencia en la composición de LM al nacer y durante las primeras semanas de lactancia, potencialmente influyendo en la inmunomodulación de la mucosa infantil y resultados clínicos.</p> <p>Niveles más bajos de citocinas proinflamatorias en el calostro se han asociado con infecciones periparto, parto espontáneo recién nacidos prematuros y MBPN, especialmente los relacionados con el sistema inmune, que podría proteger al recién</p>	Revisión sistemática

		<p>nacido contra la invasión mucosa de patógenos. En contraste, altos niveles de estos mediadores muestran solo un impacto mínimo en el contenido de citocinas del calostro. La transmisión de citocinas de la madre al recién nacido podría representar un factor clave del efecto protector de la lactancia materna contra la ECN y sepsis.</p> <p>El factor de crecimiento epidérmico de unión a heparina (HB-EGF) es una glicoproteína que promueve la migración y la proliferación de enterocitos y también tiene un efecto protector contra la ECN. Los estudios también han demostrado que HB-EGF es capaz de regular la motilidad intestinal y el flujo sanguíneo por vía directa, acción sobre el sistema nervioso entérico, lo que puede facilitar los procesos de reparación después del daño hipóxico como se observa en la ECN.</p> <p>El TGF lleva a cabo efectos similares, que desempeña un papel protector frente a la ECN, ya que modula respuestas inflamatorias y promueve los procesos de recuperación de la barrera mucosa.</p> <p>Las variaciones en las concentraciones de TGF-<math>\beta</math>2 también se han relacionado con el origen étnico y materno dieta.</p> <p>En UCIN, la administración de calostro es fundamental para la nutrición y para el correcto desarrollo de todos los órganos y tejidos, especialmente en recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo.</p> <p>El mejor conocimiento de las diferentes características entre calostro y leche madura, con una mayor comparación con fórmula, confirmó los argumentos que sustentan la promoción de la lactancia materna y la administración de calostro, especialmente en la</p>	
--	--	--	--

			UCIN, lo que también podría resultar en la formulación de la leche y la composición de alimentos lácteos más adecuada para proporcionar a cada recién nacido.	
5	Cañizo et al, 2019, Availability of donor milk for very preterm infants decreased the risk of necrotizing enterocolitis without adversely impacting growth or rates of breastfeeding.	Positivo	Desde la introducción de la leche de donante en la UCI neonatal, se ha visto una reducción en la ECN, particularmente en recién nacidos muy prematuros entre las 28 y 32 semanas. Los resultados respaldan la evidencia de que la alimentación con leche de donantes es segura y beneficiosa, no solo para los bebés prematuros más extremos, y que puede implementarse sin afectar los resultados nutricionales mientras se mantienen las tasas de lactancia materna.	Estudio cuantitativo observacional de cohorte, retrospectivo.
6	Chen et al, 2018, Digested early preterm human milk suppresses tumor necrosis factor-induced inflammation and cytotoxicity in intestinal epithelial cells.	Positivo	Los resultados de este estudio proporcionan evidencia de que la LM digerida puede reducir tanto una respuesta inflamatoria exagerada como el daño intestinal que contribuyen a la patogénesis de la ECN. El pretratamiento con LM proporcionó efectos protectores bajo una fuerte estimulación inducida por factor de necrosis tumoral (FNT). Esto proporciona evidencia de que la alimentación con LM en la práctica clínica puede reducir la respuesta inflamatoria que puede ser el resultado de varios estímulos, incluido el insulto por isquemia/reperfusión y la proteína de la leche de vaca que se encuentra en la fórmula.	Estudio experimental
7	Chowning et al, 2016, A retrospective analysis of the effect of human milk	Positivo	El uso de LM se asocia con tasas más bajas de ECN, las tasas de crecimiento fueron significativamente más bajas en bebés con una ingesta significativa de LM. La disminución	Estudio retrospectivo

	on prevention of necrotizing enterocolitis and postnatal growth.		en las tasas de crecimiento después de la introducción de LMD debería llamar la atención para optimizar la fortificación de todas las alimentaciones con LM.	
8	Cohen et al, 2020, Availability of donor human milk decreases the incidence of necrotizing enterocolitis in VLBW infants.	Positivo	<p>La Figura 3 muestra la tasa de ECN en las UCIN de la NJNC entre 2002 y 2016. Las tasas fluctuaron del 5% al 7% entre 2002 y 2010. Desde 2010 hasta 2014, las tasas disminuyeron de manera constante y luego se mantuvieron en aproximadamente un 4%. Cuando se agruparon los datos de todos los centros de 2009 a 2016, la incidencia de ECN cuando no se disponía de LMD fue del 5,1% (367 de 7182 lactantes) en comparación con el 2,9% (64 de 2218 lactantes) cuando se dispuso de LMD.</p> <p>La incidencia de ECN en estas UCIN (HN) después de implementar la LMD fue del 2,9% (64 casos en 2218 lactantes), que fue significativamente menor que el 4,9% de los mismos centros antes de instituir la LMD.</p> <p>Todos los centros, excepto uno (centro H) que implementó LMD, mostraron una disminución en el porcentaje de ECN después de la implementación.</p>	Estudio cuantitativo descriptivo longitudinal.
9	Davis et al, 2020, The role of human milk in decreasing necrotizing enterocolitis through modulation of the infant	Otros	<p>Los resultados de estos estudios, que apoyan una relación entre la propia leche materna (MOM) y el desarrollo de bacterias comensales en el intestino neonatal prematuro, enfatizan la importancia del apoyo a la lactancia para garantizar la disponibilidad de MOM para los bebés vulnerables.</p> <p>Existe una creciente evidencia que sugiere que la leche materna influye en la composición bacteriana del microbioma intestinal del lactante prematuro y que la ECN está asociada</p>	Revisión

	gut microbiome: a scoping review.		con la disbiosis intestinal. Dada la pequeña cantidad de estudios disponibles y las limitaciones de esos estudios, se necesita urgentemente más investigación para comprender a fondo la protección contra la ECN obtenida a través de la modulación del microbioma intestinal infantil mediante el suministro de leche materna.	
10	Delaney, 2019, Team-based implementation of an exclusive human milk diet.	Otros	Un total de 205 bebés cumplieron los criterios de inclusión durante el período estudiado. Esto incluyó a 101 bebés que recibieron CMB-HMF (fortificante de leche materna a base de leche de vaca) y 104 bebés con una dieta exclusiva de leche materna. El peso al nacer fue estadísticamente diferente entre grupos: la cohorte que recibió CMB-HMF tuvo un peso promedio al nacer de 823 g, y la cohorte que recibió la dieta exclusiva de leche materna tuvo un peso promedio al nacer de 894 g. La edad gestacional estimada en el nacimiento y todas las demás métricas demográficas fueron similares entre los 2 grupos. En general las tasas de ECN no fueron estadísticamente diferentes entre los 2 grupos. Sin embargo, las tasas de ECN quirúrgica, aunque no alcanzando significancia estadística, disminuyó de 4 casos (57%) a 1 caso (14,3%). No hubo diferencia en episodios de sepsis de aparición tardía, ya sea evaluando sangre o cultivos de orina positivos o episodios combinados de sepsis.	Estudio de grupos de caso y control
11	Fanaro, 2013, Feeding intolerance in the preterm infant.	Positivo	En un ensayo clínico multicéntrico, el uso de un fortificante pasteurizado a base de leche materna de donante, agregado tanto a la leche materna como a la donante, en un volumen de alimentación enteral de 100 ml / kg / día (HM100) o 40 ml / kg / día (HM40) se probó en bebés prematuros B 1250 g de peso corporal y en comparación con el enriquecimiento	Revisión sistemática

			<p>estándar a base de leche bovina (BOV). El tiempo hasta la alimentación enteral completa, la duración de la NP, el crecimiento, la duración de la estancia hospitalaria y la incidencia de sepsis de aparición tardía no difirieron entre los tres grupos. Sin embargo, la incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN; P = 0,02) y ECN que requirieron intervención quirúrgica (P = 0,007) fue significativamente menor en los lactantes que recibieron la dieta exclusiva de leche materna. Los autores encontraron una reducción en la ECN del 50% y la ECN quirúrgica de casi el 90% con un número necesario a tratar (NNT) de diez y ocho, respectivamente. Sin embargo, estos hallazgos pueden haberse visto afectados en gran medida por la tasa de incidencia de ECN registrada en el grupo de control (15,3%), que fue mucho más alta que la tasa que generalmente se encuentra en estos lactantes (7%) y 2%. Por lo tanto, dado el alto costo de los fortificantes a base de leche materna, la rentabilidad de esta intervención puede ser mucho menos alentadora de lo que se informó.</p>	
		<p>No concluyente</p>	<p>La alimentación trófica temprana (12-24 ml / kg / día, que comienza dentro de las 96 h de vida y continúa hasta al menos una semana después del nacimiento) no afecta significativamente la incidencia de FI (días hasta la alimentación completa, crecimiento, estancia hospitalaria) y ECN. No obstante, la introducción tardía de la alimentación enteral (después del cuarto día de vida) no protege a los lactantes de MBPN de la IF, la ECN (RR 0,89 [IC del 95%: 0,58 a 1,37]) y la mortalidad por todas las causas, pero aumenta significativamente la duración de la estancia hospitalaria.</p>	

		Otros	<p>La leche materna de donante parece representar la siguiente mejor opción para la nutrición enteral de los lactantes de MBPN, ya que parece proporcionar la mayoría de las ventajas asociadas en los resultados a corto y largo plazo. Sin embargo, todos los ensayos que informan el efecto preventivo de la leche materna contra la ECN carecen de asignación al azar y son muy heterogéneos en cuanto al uso de leche materna o de donante, y la presencia / ausencia y el tipo de fortificantes.</p> <p>El avance lento (15-20 ml / kg / día) de los volúmenes de alimentación enteral no reduce significativamente la incidencia de ECN (RR 0,91 [IC del 95%: 0,47; 1,75]) o mortalidad por todas las causas (RR 1,43 [IC 95% 0,78; 2,61]), en comparación con una progresión de alimentación más rápida (30-35 ml / kg / día). Mientras tanto, un enfoque conservador afecta negativamente la duración de la estancia hospitalaria y el tiempo necesario para el establecimiento de una alimentación enteral completa.</p>	
--	--	-------	--	--

12	Garg et al, 2018, Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: a meta-analysis of randomised controlled trials.	No concluyente	La evidencia actual no es suficiente para permitir la recomendación de la terapia con calostro orofaríngeo (TCO) como práctica clínica habitual en la prevención de la ECN.	Revisión sistemática.
13	Hair et al, 2016, Beyond necrotizing enterocolitis prevention: improving outcomes with an exclusive human milk-based diet.	Positivo	Se encontró que el uso de una dieta LM exclusiva en bebés extremadamente prematuros (<1250 g de peso corporal) disminuyó la incidencia de ECN tanto médica como quirúrgica. Este estudio también muestra una asociación con una reducción de la mortalidad y las infecciones de aparición tardía. Se demostró una asociación con la disminución de la ROP, DBP, CAP y días de ventilación que no se había informado previamente. Además de la reducción de la ECN, la reducción adicional de la morbilidad puede disminuir el costo de una hospitalización en la UCIN.	Estudio cuantitativo de cohorte retrospectivo multicéntrico
14	Hamilton et al, 2014, Early enteral feeding in very low birth weight infants.	Positivo	Se incluyeron 603 lactantes de MBPN. La mediana del tiempo de inicio de la alimentación disminuyó de 33 (Época 1) a 14 h (Época 2) ( $p < 0,0001$ ). La mediana de los días de nutrición parenteral (NP) fue de 14 frente a 12, respectivamente ( $p = 0,07$ ). La incidencia de ECN o muerte fue del 13,4% frente al 9,5%, respectivamente ( $p = 0,14$ ). Al controlar el peso al	Cuantitativo transversal retrospectivo

		<p>nacer, la edad gestacional, la raza, el sexo y el período de tiempo, el inicio temprano de la alimentación se asoció con una disminución de la ECN o la muerte (<math>p = 0,003</math>). La evaluación de la relación de la alimentación enteral (AE) temprana (definida como dentro de las primeras 24 h) en la Época 2 solo mostró que la AE temprana se asoció significativamente con una disminución de la ECN o muerte (6,3 frente a 15,1%) (RR, IC del 95% = 0,28, 0,13-0,58) y menos días de NP (<math>p b 0,0001</math>).</p> <p>Para evaluar la alimentación enteral temprana con la práctica de alimentación clínica estandarizada, se evaluó la alimentación enteral temprana en la Época 2 específicamente. Durante este período de tiempo, los lactantes de MBPN alimentados durante las primeras 24 h, en comparación con los lactantes con inicio posterior de la alimentación, demostraron una incidencia de ECN significativamente menor (4,6 frente a 14%) (RR, IC del 95% = 0,3; 0,13 a 0,71) y una ECN significativamente menor / muerte (6,3 frente a 15,1%) (RR, IC del 95% = 0,28; 0,13-0,58), respectivamente. En la Época 2, la alimentación dentro de las primeras 24 h se asoció con menos días de NP en comparación con los lactantes alimentados más tarde [mediana (rango intercuartílico) 10 (7–18) versus 18 (10–27) días (<math>p b 0,0001</math>)]. Además, al controlar el peso al nacer, la edad gestacional, la raza y el sexo, la hora postnatal más temprana de inicio de la alimentación se asoció con una disminución de la ECN o muerte (<math>p = 0,004</math>) (OR, IC del 95% = 1,013, 1,004–1,021).</p> <p>En la evaluación de ECN y ECN o muerte, no existieron diferencias significativas entre épocas. Sin embargo, la muerte sola fue significativamente mayor en la Época 1, y la</p>	
--	--	---	--

			morbilidad asociada de las infecciones del torrente sanguíneo asociadas a la vía central también fue significativamente mayor en la Época 1	
		Otros	<p>No se observaron diferencias significativas en la mediana de los días de nutrición parenteral total (<math>p = 0.07</math>), pero la disminución en la mediana de los días puede considerarse clínicamente importante. También es de destacar que, debido a una iniciativa de mejora concomitante, en comparación con la Época 1, significativamente más niños en la Época 2 iniciaron la nutrición parenteral el primer día (85,9% versus 96% respectivamente, <math>p &lt; 0,001</math>). Además, el porcentaje de bebés diagnosticados por un médico con intolerancia alimentaria fue significativamente mayor en la Época 1, y la velocidad de crecimiento hospitalario fue significativamente mayor en la Época 2 sin una diferencia significativa en la duración de la estancia hospitalaria.</p> <p>En una evaluación adicional del crecimiento entre épocas, los bebés con alta hospitalaria a las 35-37 semanas de EPM tuvieron comparación de los parámetros de crecimiento. Para estos bebés, el peso al alta fue significativamente mayor en la Época 2, pero no se encontraron diferencias para la longitud o la circunferencia de la cabeza al alta. El mayor peso al momento de la descarga fue congruente con la velocidad de crecimiento significativamente mayor también observada durante la Época 2.</p>	
15	Hannah et al, 2017, Decreased incidence of	Positivo	La incidencia de ECN en recién nacidos de peso extremadamente bajo que nacieron con menos de 32 semanas de gestación antes y después de comenzar la lactancia materna	

	necrotizing enterocolitis after introduction of exclusive breast milk feeding in a single neonatal intensive care center.		completa en la UCIN del Hospital Bundang de la Universidad Nacional de Seúl disminuyó significativamente del 11,5% al 3,4%	Estudio observacional retrospectivo
		Otros	Se acortó el tiempo para completar la nutrición enteral mientras se realizaba la lactancia materna exclusiva.	
16	He et al, 2014, Human colostrum oligosaccharides modulate major immunologic pathways of immature human intestine	Otros	Los oligosacáridos del calostro (OSC) pueden modular directamente las vías de señalización de la mucosa del sistema intestinal neonatal, considerando que este se encuentra inmaduro y por lo tanto hiper reacciona a bacterias desconocidas que recién lo colonizan. Los autores demostraron que los OSC atenúan las respuestas de la mucosa a los estímulos inflamatorios de la superficie durante el desarrollo temprano, al tiempo que mejora las señales que apoyan la maduración del sistema inmunológico mucoso intestinal. Por lo tanto, después de la patología el sistema inmunitario de esa zona estaría más preparado.	Estudio experimental
17	Herrmann and Carroll, 2014, An exclusively human milk diet reduces necrotizing enterocolitis.	Positivo	La ECN persiste en la población de lactantes muy prematuros, inversamente proporcional a la EG y al peso. Una distribución bimodal de la edad de aparición sugiere etiologías separadas para la ECN temprana y tardía. En el estudio actual, la ECN de fase tardía se redujo significativamente en una única UCIN con prácticas de atención clínica homogéneas al retrasar la introducción de productos lácteos bovinos. La ECN de fase temprana persistió, especialmente en los AG más jóvenes, sin cambios significativos en la incidencia.	Estudio observacional

			<p>La conclusión de que la dieta exclusiva de LM reduce la ECN está limitada por el diseño del estudio de cohorte y la persistencia de la ECN temprana. Esta ECN de fase temprana ocurrió antes de proporcionar un volumen significativo de leche; por lo tanto, la elección de la leche como etiología de la ECN temprana carece de una base fisiológica plausible. La dieta exclusiva de LM redujo eficazmente la aparición de ECN tardía, lo que potencialmente expone la ECN temprana a la investigación en estudios futuros. Otras prácticas de atención clínica temprana merecen una evaluación para la ECN temprana, por ejemplo, el momento y el volumen de la alimentación temprana con leche o el pinzamiento tardío del cordón para reducir la isquemia intestinal hipovolémica. Los estudios futuros deben prestar atención a las etiologías de la ECN temprana y tardía.</p>	
18	Kim et al, 2017, A retrospective study on the effects of exclusive donor human milk feeding in a short period after birth on morbidity and growth of preterm infants during hospitalization.	Positivo	<p>La incidencia de ECN (<math>\geq</math> etapa 2) o muerte fue menor en el grupo de LMD, pero la incidencia fue 0 y no se pudo estimar la razón de probabilidades. La incidencia de sepsis de aparición tardía, sepsis de aparición tardía y/o ECN (<math>\geq</math> etapa 2), DBP y DBP de moderada a grave fue significativamente menor en LMD en los análisis ajustados y no ajustados; la última se realizó mediante la introducción de posibles variables de confusión (sexo, EG, prematuro rotura prematura de membranas (pRPM) y puntuación de Apgar a los 5 minutos) en el modelo de regresión logística multivariante.</p>	Estudio retrospectivo
		Otros	<p>En comparación con el grupo de LMD, los recién nacidos prematuros en el grupo de FP tenían más probabilidades de tener una asistencia respiratoria prolongada, un catéter venoso central y una edad posnatal tardía para lograr una alimentación de 50 y 130</p>	

			<p>ml/kg/d, períodos de hospitalización más prolongados y edad postmenstrual mayor al alta. No hubo diferencias entre los 2 grupos con respecto a la RP (<math>\geq</math> estadio 2) y la HIV grave. Los lactantes del grupo LMD tenían más probabilidades de tener un peso, un PC y una altura más bajos, a la edad alcanzada, después de una alimentación de 130 ml/kg/d. Sin embargo, después del inicio del apoyo nutricional, el crecimiento aumentó siendo similar en ambos grupos.</p> <p>Este estudio está limitado por su pequeño tamaño de muestra, la falta de evaluación de los resultados a largo plazo de las funciones cognitivas o del neurodesarrollo después del alta de la UCIN y la falta de comparación con los bebés prematuros alimentados exclusivamente con leche materna.</p>	
19	Kwok et al, 2019, Early enteral feeding in preterm infants.	Positivo	<p>La evidencia actual de los ensayos aleatorizados indica que, en lactantes clínicamente sanos, muy prematuros o de MBPN, la alimentación trófica enteral en las primeras 48 horas seguida de la introducción de la alimentación progresiva antes del día 4 de vida, con un avance posterior de la alimentación a una velocidad superior a 24 ml/kg/día se puede alcanzar y es poco probable que aumente la mortalidad o la incidencia de ECN. El alimento de elección debe ser la LM siempre que sea posible, ya que esto se asocia con una menor incidencia de ECN.</p>	Una revisión Cochrane

20	Lee et al, 2012, A quality improvement project to increase breast milk use in very low birth weight infants.	Positivo	<p>La tasa de alimentación con LM en los sitios de intervención mejoró desde el inicio (54,6%) hasta el período de intervención (61,7%; P = 0,005) con una mejoría sostenida durante los 6 meses posteriores a la intervención (64,0%; P = 0,003). Las tasas de ECN disminuyeron desde el inicio (7,0%) al período de intervención (4,3%; P = 0,022) al período de sostenibilidad (2,4%; P, 0,0001). La duración de la estancia aumentó durante la intervención, pero volvió a los niveles de referencia en el período de sostenibilidad. Los hospitales de control tuvieron tasas más altas de alimentación con leche materna al inicio (64,2% de control frente a 54,6% de participantes, p, 0,0001), pero durante el transcurso de la implementación (65,7% frente a 61,7%, p = 0,049) y períodos de sostenibilidad (67,7% vs 64,0%, P = .199), los participantes mejoraron a tasas similares a las del grupo de control. El uso generalizado de estas mejores prácticas podría reducir significativamente la morbilidad y los costos de la atención médica.</p>	Estudio observacional
21	Lee et al, 2015, Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT.	Positivo	<p>El efecto inmunológico del calostro es suprimir las respuestas inflamatorias sistémicas y mucosas; la reducción significativa de la sepsis clínica por el calostro podría reflejar su capacidad para regular negativamente las respuestas inflamatorias inmaduras y excesivamente exageradas a una variedad de estímulos en los recién nacidos. En este sentido, la administración orofaríngea de calostro podría ser beneficiosa para prevenir la ECN o la NAV.</p>	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado

		Otros	Demostrar una reducción significativa en la incidencia de casos clínicos, pero no sepsis probada en el grupo de calostro.	
22	Maffei and Schanler, 2017, Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis!	Positivo	Estos datos respaldan las recomendaciones de la Academia Estadounidense de Pediatría que fomentan el uso de leche materna para todos los bebés de muy bajo peso al nacer. También debe evitarse el uso de proteína bovina intacta. Es posible cumplir tanto con la alimentación con una dieta de leche materna como con evitar la proteína bovina intacta porque ahora se encuentran disponibles nuevos fortificantes de la leche materna que no contienen proteína bovina intacta. Por lo tanto, se espera que tales consideraciones dietéticas den como resultado una disminución continua en la tasa de ECN.	Revisión sistemática
23	Manea et al, 2016, Benefits of early enteral nutrition in extremely low birth weight infants.	Positivo	La incidencia de ECN e infecciones neonatales de inicio tardío fue menor en el grupo de leche materna humana.	Estudio de casos y controles
		Otros	La presencia de comorbilidades, que son comunes entre los bebés de peso de nacimiento extremadamente bajo, se indica por un aumento de peso más lento entre estos bebés, como se muestra en los estudios realizados por Berseth y Carver y Barnes. Esto también se observó en el presente estudio, en el que los bebés que fueron alimentados con leche materna humana tuvieron un período de hospitalización más corto en comparación con los que fueron alimentados con fórmula (97,5 frente a 106,0 días). No se encontraron diferencias significativas entre la tolerancia digestiva de los bebés que fueron alimentados con leche materna y los que fueron alimentados con fórmula.	

24	Martín-Álvarez et al, 2020, Oropharyngeal colostrum positively modulates the inflammatory response in preterm neonates.	Otros	Tras ser informadas por los investigadores en las primeras 24 h posparto, las madres debían obtener leche materna cada 2 a 3 h mediante bombeo eléctrico (Mendela, Baar, Suiza) (al menos ocho veces cada 24 h). La leche materna se recogió en viales estériles preetiquetados y luego una enfermera capacitada administró la leche a los recién nacidos mediante jeringas estériles (BD, Franklin Lakes, Nueva Jersey, EE. UU.) Por vía orofaríngea. Cada día, se prepararon jeringas con 0,2 ml de leche materna, se etiquetaron y se almacenaron a 4°C en vasos de plástico etiquetados. Antes de la administración de la leche, la jeringa se calentó durante 5 minutos en la incubadora del bebé. Durante al menos 2 min, la enfermera administró 100 µL de leche materna en un lado de la mucosa oral y luego otros 100 µL en el otro lado para maximizar la absorción orofaríngea (un total de 200 µL). La intervención se repitió cada 4 horas durante los siguientes 15 días.	Casos y controles
25	Miller et al, 2018, A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants.	Positivo	Implicaciones para la práctica: Hemos mostrado evidencia de un claro efecto protector de LM contra ECN y una posible reducción en sepsis de aparición tardía, ROP severa y ECN severa. Además, hemos demostrado que cualquier LM es mejor que ninguno, que cuanto más LM recibe el lactante prematuro, mejor es el resultado, y que para la ECN existe una ventaja en la suplementación de los lactantes que ya están recibiendo proporciones bastante grandes de su ingesta enteral como LM, a LM exclusiva. Desde una perspectiva clínica, parecería tan importante ofrecer LMD a un bebé que tiene casi toda la MOM como a un bebé que no lo está.	Estudio sistemático, con estudios experimentales y observacionales

		Otros	Implicaciones para la investigación: Los beneficios de la alimentación con LM son difíciles de estudiar dado que no es ético asignar al azar la lactancia materna. Sin embargo, se necesitan estudios amplios y bien realizados, diseñados para responder preguntas específicas, particularmente en relación con los efectos de la LMD y la pasteurización.	
26	Moreira, 2019, Evolução da colonização da microbiota fecal de recém-nascidos prematuros submetidos à colostroterapia	Positivo	Se incluyeron 50 RNPT en el estudio. De estos, 11 fueron sacados por falta de seguimiento en las colecciones y 6 fueron excluidos por llenado incorrecto de la TCLE. Los grupos CPC (terapia de calostro con calostro pasteurizado seguido de dieta enteral) y CPE (calostro terapia con calostro pasteurizado, con las primeras 24 horas de terapia exclusiva sin dieta enteral) hicieron uso de antibióticos con más frecuencia en comparación con el grupo de CPP (calostro terapia con calostro pasteurizado acompañado de una dieta enteral. Además, el grupo CPC ha hecho más uso de NPP (nutrición parenteral completa) también comparado con el grupo de CPP. El género Clostridium sensu stricto fue más abundante en los grupos que se sometieron a terapia de calostro con calostro pasteurizado y al mismo tiempo recibieron dieta enteral. Enterocolitis necrotizante, que afecta principalmente al RNPT, se relaciona comúnmente con infecciones por especies del género Clostridium, sin embargo, ningún caso fue reportado en RNPT incluidos en este trabajo.	Estudio de casos y controles
27	Moreno et al, 2019, Enhancement of immune response mediated by	Otros	La IgA y la IgM aumentaron en los recién nacidos prematuros a los que se les administró calostro durante 15 y 30 días. La lactoferrina aumentó después de 30 días y la resistina aumentó después de 15 días de suministro de calostro orofaríngeo. El grupo de calostro	Diseño casos y controles.

	oropharyngeal colostrum administration in preterm neonates.		<p>se sometió a nutrición enteral completa antes y no se observaron diferencias en las morbilidades neonatales comunes.</p> <p>La administración de calostro orofaríngeo es segura en recién nacidos prematuros y mejora su perfil inmunológico, mostrando un papel potencial como agente inmunomodulador.</p>	
28	Nathan et al, 2018, A quality improvement initiative to reduce necrotizing enterocolitis across hospital systems.	Positivo	<p>La medida de resultado primaria, ECN en lactantes de MBPN, disminuyó de 0,17 casos / 100 días-paciente de MBPN a 0,029, una reducción del 83%, mientras que el cumplimiento de un protocolo de alimentación estandarizado mejoró.</p> <p>A través de la implementación confiable de cambios en la práctica basados en evidencia, este proyecto redujo la tasa regional de ECN en un 83% desde la línea de base. Esto se traduce en vidas salvadas para los bebés prematuros y la reducción de las morbilidades asociadas, incluido el deterioro del desarrollo neurológico, y complicaciones catastróficas, como el síndrome del intestino corto que requiere un trasplante de intestino delgado.</p>	Cuantitativo
29	Palmeira y Carneiro, 2016, Immunology of breast milk	Positivo	<p>Teniendo en cuenta la importancia de la lactancia materna como un suplemento inmunológico para los recién nacidos a término sanos, es aún más crucial en el caso de la prematuridad. Las principales causas de morbilidad, mortalidad y secuelas a largo plazo en estos niños son la sepsis, la meningitis y la ECN, pero existe evidencia de que los oligosacáridos y anticuerpos de la leche materna pueden ayudar a proteger contra estas enfermedades.</p>	Artículo de revisión (sin información de registros, método, probablemente narrativa)

30	Pérez et al, 2011, Incidencia de enterocolitis necrosante en niños prematuros alimentados precozmente	No concluyente	<p>No hay diferencias respecto a la frecuencia de ECN si se inicia la vía oral en forma temprana o si se hace en forma tardía.</p> <p>Al terminar el estudio, se habían presentado 23 casos de enterocolitis necrosante, 14 (10,4 %) en el grupo de alimentación temprana (IC95 % 6,0- 17,1) y 9 (8,7 %) (IC95 % 4,3-16,2) en el grupo de alimentación tardía (RR=1,22; IC95 % 0,49-3,20, p=0,652). Cinco (3,7 %) niños fallecieron en el grupo de alimentación temprana (IC95 % 1,4-8,9) y ocho (7,7 %) en el de alimentación tardía (IC95 % 3,6- 15,0), sin que estas diferencias fueran significativas (RR=0,46; IC95 % 0,12-1,60; p=0,182), según se presenta en el cuadro 2.</p>	Ensayo clínico controlado
		Otros	<p>No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos respecto a los factores conocidos de riesgo para ECN.</p> <p>El tiempo promedio de estancia hospitalaria también fue similar entre los dos grupos; para el de alimentación temprana fue de 27,4 días [desviación estándar (DE)=14,9] y, para el de alimentación tardía, 30,1 días (DE=18,0; p=0,201).</p> <p>Por otro lado, el peso promedio al egreso de los pacientes asignados al grupo de alimentación temprana fue de 1.614 g (DE=205 g), mientras que, en el grupo de alimentación tardía fue de 1.701 g (DE=261 g; p=0,004). Sin embargo, el incremento diario de peso a partir del peso al inicio de la alimentación entre los neonatos sobrevivientes, fue similar: 13,5 g/kg al día (IC95 % 12,1-14,8) en el grupo de alimentación temprana y 20,7 g/kg al día (IC95 % 9,8-31,5) en el de alimentación tardía (p=0,138)</p> <p>La meta de la alimentación entérica total, de 150 ml/kg al día, se alcanzó al décimo día en el grupo de alimentación temprana y, al noveno día, en el grupo de alimentación tardía.</p>	

31	Pletsh, Donna, 2013, Mothers' "liquid gold": a quality improvement initiative to support early colostrum delivery via oral immune therapy (OIT) to premature and critically ill newborns.	Otros	<p>El proceso de consulta prenatal entre los futuros padres y el equipo neonatal siempre ha incluido una discusión sobre los beneficios de proporcionar calostro y leche materna a los bebés prematuros. Para facilitar la identificación, manipulación y almacenamiento seguros del calostro, las etiquetas de la leche materna y los kits de recolección de calostro que contienen jeringas y tapas estériles se ponen a disposición de las madres poco después del nacimiento. Las madres son responsables de recolectar y etiquetar su leche materna. Nuestro sistema de lectura de códigos de barras, Mujeres y Lactantes, fue reprogramado para permitir la lectura directa de la leche materna recién extraída. Este sistema de identificación de pacientes garantiza un acoplamiento seguro entre la madre y su bebé.</p> <p>El éxito de la iniciativa Liquid Gold depende de un programa de educación integral que se ofrece a todos los profesionales de la salud involucrados en el cuidado de las madres y los bebés. El contenido incluyó la fisiopatología de la ECN / infección en bebés de MBPN, la investigación clínica que respalda los beneficios de la propia leche materna, los factores protectores del calostro y la seguridad y eficacia de la administración de ITO.</p> <p>Aparentemente, los padres están agradecidos de que se les ofrezca la oportunidad de participar en el cuidado de su bebé, asumiendo específicamente el papel de proporcionar nutrición vital y apoyo inmunológico. Los padres también disfrutaban de administrar ITO a sus bebés, y se fomenta esta práctica ya que sirve para frenar los sentimientos de impotencia, comunes entre los padres con bebés enfermos. Además, es más probable que las madres continúen expresándose independientemente de si son pacientes posparto o si son trasladadas a otras áreas de hospitalización.</p>	Estudio cuantitativo
----	---	-------	--	----------------------

32	Rodriguez et al, 2010, A pilot study to determine the safety and feasibility of oropharyngeal administration of own mother's colostrum to extremely low-birth-weight infants.	Otros	<p>Todos los bebés completaron el protocolo y cada uno recibió 24 tratamientos. Se recogieron 15 muestras de orina y 14 fueron suficientes en volumen para el análisis. Se recolectaron 15 aspirados traqueales, pero solo 7 muestras (47%) fueron suficientes en volumen para el análisis. Hubo una amplia variación en las concentraciones de IgA y lactoferrina en la orina y los aspirados traqueales entre los cinco lactantes; sin embargo, varios resultados estuvieron fuera de los límites de detección del ensayo. Las medidas de saturación de oxígeno fueron estables o tuvieron un pequeño aumento durante el tratamiento. No hubo efectos adversos asociados con la administración de calostro.</p> <p>El estudio piloto demostró que este protocolo para la administración de calostro fue bien tolerado incluso por los bebés EBPN más pequeños y enfermos. Una observación de interés durante la administración orofaríngea de calostro fue que los bebés parecían "saborear" el calostro, como se observa al chupar el tubo de respiración, las madres al ver estas respuestas reaccionaron positivamente, obteniendo posiblemente un beneficio psicológico para ellas.</p>	QuasiExperimental
33	Rojas et al, 2020, Health professional's perception about the use of human colostrum, as preventive measure for necrotizing	Otros	El uso de calostro en prematuros se da de modo protocolizado en dos de las tres unidades de alta complejidad neonatal de la región de Valparaíso. Los participantes opinan positivamente acerca de los resultados preventivos de esta medida. Aun cuando en un tercer establecimiento no se aplique, hay una percepción favorable acerca de su potencial beneficio y su bajo costo de implementación. Se señala, no obstante, que ésta requiere de	Cualitativo

	enterocolitis in preterm newborns.		mayor evidencia y de un protocolo de aplicación. Otras limitantes serían la insuficiente dotación y formación del personal, y la necesidad de adquirir equipamiento e insumos.	
34	Sadeghirad et al, 2018, Human and bovine colostrum for prevention of necrotizing enterocolitis: a meta-analysis	No concluyente	<p>El metaanálisis de 7 estudios en el que los investigadores informaron incidencia de ECN en estadio II o más no revelaron diferencia entre los bebés que recibieron calostro versus aquellos que recibieron un placebo o la atención habitual.</p> <p>La comparación indirecta de calostro humano y bovino no reveló diferencias. En los 4 ECA (ensayo controlado aleatorio) en los que los investigadores informaron la mortalidad relacionada con la ECN, ningún bebé murió como resultado de desarrollar ECN en el calostro o placebo o en el grupo de atención habitual.</p> <p>En 2 estudios, los investigadores que informaron sobre este resultado utilizaron calostro bovino. La comparación indirecta del calostro humano y bovino no reveló diferencia.</p> <p>CoE moderado a bajo sugiere que el calostro humano y bovino no tiene ningún efecto sobre la incidencia de ECN.</p>	Revisión sistemática
		Otros	<p>En los 8 estudios en los que los investigadores informaron sobre la sepsis probada por cultivo, el riesgo de desarrollar sepsis para los bebés que recibieron calostro fue un 22% menor que aquellos que recibieron placebo. De los 2 estudios en los que se informó intolerancia alimentaria, en 1 de ellos utilizaron calostro humano y en el otro utilizaron calostro bovino. Ninguno de estos investigadores informó un beneficio por el uso de calostro.</p>	

			<p>En 3 estudios, los investigadores informaron sobre la duración de la estancia hospitalaria. Los resultados del metaanálisis no revelaron diferencias entre la duración de hospitalización de bebés que recibieron calostro y aquellos que recibieron un placebo o la atención habitual. CoE moderado a bajo sugiere que el calostro humano y bovino no tiene efectos sobre la incidencia de ECN, la mortalidad, la duración de la estadía y las infecciones comprobadas por cultivo entre los bebés prematuros.</p>	
35	<p>Sanchez et al, 2016, Reduction in necrotising enterocolitis after implementing an evidence-based enteral nutrition protocol in very low birth weight newborns.</p>	Positivo	<p>Se encontró una menor incidencia de ECN <math>\geq</math> II (0,9 vs. 7,7% %) y una menor mortalidad en la segunda cohorte (7,8 vs 17,4%), pero no en la tasa de perforación focal o de sepsis nosocomial.</p> <p>La ECN en este primer periodo ocurrió más en los niños de menor peso, pero también en otros, mayores, que mostraban CIR. Se había iniciado la alimentación pronto, generalmente con fórmula artificial, en ocasiones mientras recibía tratamiento inotrópico y se pasó con frecuencia a incrementar los aportes de leche sin apenas periodo de alimentación trófica. El ductus estuvo presente en un porcentaje alto, pero similar al esperable por la edad gestacional de los pacientes y se usó ibuprofeno y omeprazol en muchos de ellos. En ningún caso se administró hidrocortisona ni otro esteroide posnatal. Pocos casos habían recibido antibioterapia prenatal y sí, la mayoría, posnatal.</p> <p>Las prácticas sobre la forma de alimentar por vía enteral a un prematuro tienen consecuencias sobre el riesgo de ECN. La implementación de un protocolo de alimentación</p>	<p>Estudio QuasiExperimental, prospectivo, de intervención con medida antes/después.</p>

			<p>enteral del RNMBP y/o &lt; 32 semanas, basado en la mejor evidencia disponible, y que detalle el modo en que debe administrarse la alimentación, reduce la incidencia de ECN, sin aumentar la incidencia de sepsis nosocomial ni la estancia hospitalaria.</p>	
		Negativo, efectos adversos	<p>El único caso de ECN en el grupo después, ocurrió poco tiempo después de presentarse el protocolo y no siguió las pautas del mismo; corresponde a un prematuro de 32 semanas y 1.430 g con CIR y Doppler patológico pero que al nacer presentaba un estado general muy bueno, inició enteral desde las primeras horas para evitar canalizar una vía y lo hizo con fórmula por no disponer de leche de banco en ese momento; la clínica de ECN comenzó a los 4 días.</p>	
		Otros	<p>Si bien la tasa de ductus fue similar en ambos periodos, el uso de ibuprofeno muestra una tendencia a ser utilizado con más frecuencia en el primero y el cierre quirúrgico ocurrió significativamente con más frecuencia. (si se relaciona, compara la persistencia del ductus arterioso en ambos grupos, es decir, antes del protocolo y con el protocolo de suministro precoz)</p> <p>No hubo diferencia significativa en la ganancia ponderal valorada a los 28 días o a las 36 semanas, ni tampoco en la estancia hospitalaria.</p>	
36	Seigel et al, 2013, Early administration of oropharyngeal colostrum	Otros	<p>La administración temprana de leche materna puede proporcionar una defensa importante en el recién nacido en desarrollo al facilitar el equilibrio de la reacción inflamatoria del cuerpo a estímulos extraños y mejorada</p>	Estudio de cohorte retrospectivo

	to extremely low birth weight infants		<p>crecimiento intestinal. Esta modulación inflamatoria y el crecimiento mejorado pueden explicar parcialmente las tasas de disminución informadas de ECN o muerte, retinopatía del prematuro y sepsis con la leche materna. La mejora de los resultados del desarrollo neurológico a largo plazo en los lactantes alimentados con leche humana puede ser un efecto secundario de los componentes de la leche o un beneficio de aquellos factores que reducen el riesgo de morbilidad que contribuyen al riesgo de un resultado deficiente. Aunque se desconoce el mecanismo definitivo de por qué la leche materna produce menos complicaciones neonatales, es plausible que las diversas sustancias inmunológicamente activas y antibacterianas que se encuentran en la leche materna y el COL desempeñen un papel en la protección contra las morbilidades neonatales comunes. La administración temprana de COL orofaríngeo a bebés de peso extremadamente bajo al nacer puede facilitar la exposición temprana a moduladores inmunes y permitir que el recién nacido críticamente enfermo se dé cuenta de los diversos beneficios inmunogénicos.</p>	
37	Sharma et al, 2020, Role of oropharyngeal administration of colostrum in very low birth weight infants for reducing necrotizing enterocolitis: a	<p>No concluyente</p> <p>Otros</p>	<p>Hubo una disminución en la incidencia de ECN en el grupo AOC (administración orofaríngea de calostro), aunque la diferencia no fue estadísticamente diferente (0 [0%] frente a 3 [7,1%]; <math>p = 0,11</math>)</p> <p>Hubo una reducción significativa de 7 días de estancia hospitalaria en el grupo AOC (34,2 <math>\pm</math> 5,7 vs. 41,5 <math>\pm</math> 6,7 días; <math>p = 0,04</math>).</p>	<p>Ensayo controlado aleatorio.</p>

	randomized controlled trial.			
38	Shulhan et al, 2017, Current knowledge of necrotizing enterocolitis in preterm infants and the impact of different types of enteral nutrition products.	Positivo	La LM ha sido reconocida como la mejor fuente de nutrición para bebés prematuros y aquellos en riesgo de ECN. Como ambos ensayos encontraron que una dieta exclusiva de LM resulta en una menor incidencia de ECN. Porque los componentes activos de la leche materna promueven la proliferación de microbiota beneficiosa en relación con las enterobacterias e influyen en las respuestas del sistema inmunológico para apoyar un entorno antiinflamatorio que se sospecha protege contra la ECN y otras enfermedades.	Estudio observacional
39	Tao et al, 2020, Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs.	No concluyente	La tasa de ECN fue del 4,7% en el grupo de AOC en comparación con el 7,7% en el grupo de control. El resultado agrupado no mostró significación estadística entre el grupo de AOC y el grupo de control ( $p = 0,08$ , $RR = 0,59$ , IC del 95% = $0,33-1,06$ ). El riesgo de desarrollar ECN en el grupo de AOC fue un 41% menor que en el grupo de control. Se utilizó el modelo de efectos fijos debido a la baja heterogeneidad entre los estudios ( $I^2 = 0\%$ , $p = 0,56$ ). Se realizó un análisis de subgrupos y no se encontró significación estadística aparte del subgrupo de la región no desarrollada ( $I^2 = 0\%$ , $p = 0,02$ ).	Revisión sistemática
		Otros	La tasa de sepsis fue del 17,8% en el grupo de AOC en comparación con el 24,1% en el grupo de control. No hubo significación estadística entre el grupo de AOC y el grupo de control ( $p = 0,08$ , $RR = 0,78$ , IC del 95% = $0,60-1,03$ ). El riesgo de desarrollar sepsis de aparición tardía en el grupo de AOC fue un 22% menor que en el grupo de control. Se utilizó	

		<p>el modelo de efecto fijo debido a la baja heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 = 0\%</math>, <math>p = 0,80</math>). No se encontró significación estadística en el análisis de subgrupos.</p> <p>La tasa fue del 8,6% en el grupo de AOC en comparación con el 13,5% en el grupo de control. No hubo significación estadística que muestre que la AOC podría reducir la tasa de mortalidad (<math>p = 0,07</math>, <math>RR = 0,63</math>, 95% <math>CI = 0,38-1,05</math>). El riesgo de muerte en el grupo de AOC fue un 37% menor que en el grupo de control. Se utilizó el modelo de efectos fijos debido a la baja heterogeneidad entre los estudios (<math>I^2 = 0\%</math>, <math>p = 0,80</math>). No se encontró significación estadística en el análisis de subgrupos aparte del grupo de la región no desarrollada.</p> <p>El ítem "tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa" se informó en forma de mediana y rango intercuartílico, considerando el pequeño tamaño de la muestra, no se realizó la transformación de datos y un estudio no informó este resultado. Los resultados agrupados mostraron significación estadística entre el grupo de AOC y el grupo de control (<math>p = 0,02</math>, <math>DM = -3,60</math>, <math>IC</math> del 95% = <math>-6,55-0,64</math>). Se utilizó el modelo de efectos aleatorios para estimar el resultado combinado debido a la fuerte heterogeneidad entre los estudios.</p> <p>La duración de la estancia hospitalaria se informó en cinco estudios [17, 22, 33, 34, 37], mientras que se excluyeron dos estudios [17, 34]; por tanto, se incluyeron tres estudios [22, 33, 37], con una muestra de 332 recién nacidos prematuros (Fig. 4b). Los resultados agrupados mostraron significación estadística entre el grupo de AOC y el grupo de control (<math>p = 0,01</math>, <math>DM = -10,38</math>, <math>IC</math> del 95% = <math>-18,47-2,29</math>). Se utilizó el modelo de efectos</p>	
--	--	--	--

			aleatorios para estimar el resultado combinado debido a la fuerte heterogeneidad entre los estudios (I2 = 94%, p <0,001).	
40	Thai and Gregory, 2020, Bioactive factors in human breast milk attenuate intestinal inflammation during early life.	Positivo	<p>La leche materna es la forma ideal de nutrición y su uso se ha asociado con una menor incidencia de ECN. Como se describe en esta revisión, la leche materna proporciona una variedad de factores protectores, cada uno de los cuales tiene un papel en la atenuación de la inflamación en el intestino.</p> <p>En un estudio reciente de Gopalakrishna et al. Los bebés alimentados con leche materna tenían porcentajes más altos de IgA unida a las bacterias en comparación con los bebés alimentados con fórmula. Además, los porcentajes más altos de IgA unida a las bacterias en el intestino de los bebés prematuros se asoció con tasas más bajas de ECN. Además, se observó que los niveles más bajos de bacterias unidas a IgA se asociaron inversamente con la abundancia de enterobacterias entre los bebés que desarrollaron ECN. Por lo tanto, la unión de IgA a las bacterias probablemente desempeña un papel protector contra la ECN, probablemente al limitar la inflamación inducida por Enterobacterias.</p> <p>La suplementación con lactoferrina en los recién nacidos ha sido prometedora, con múltiples estudios que muestran una disminución de la ECN y tasas de sepsis de aparición tardía en los recién nacidos [99]. Sin embargo, en un gran ensayo controlado aleatorizado reciente de 2203 lactantes, la suplementación con lactoferrina no redujo la ECN o las tasas de infección. Esto sugiere que la etiología de la ECN es multifactorial y que los componentes de la leche materna en su trabajo en equipo colectivo, en lugar de los roles individuales, protegen contra la ECN.</p>	Revisión sistemática

		Otros	<p>La leche materna proporciona la única fuente de IgA durante las primeras 4 semanas de vida debido a la falta de células plasmáticas funcionales en el bebé.</p> <p>sIgA comprende hasta el 80% -90% de las inmunoglobulinas presentes en la leche materna y se encuentra en sus concentraciones más altas en el calostro y en la leche materna de las madres que dan a luz prematuramente.</p> <p>Para los bebés alimentados con leche materna, la regulación inflamatoria adicional no solo protege en el período prematuro, sino que también tiene implicaciones en la disminución del riesgo de contraer enfermedades inflamatorias crónicas a largo plazo.</p>	
41	Tudehope, 2012, Human milk and the nutritional needs of preterm infants.	Positivo	Los datos de los metaanálisis y los ECA indican que la alimentación con LMD en lugar de fórmula para prematuros o a término puede reducir la incidencia de ECN	Revisión sistemática.
		Otros	<p>La evidencia disponible sugiere que proporcionar a los bebés de bajo peso al nacer con LMD en lugar de fórmula, en particular la fórmula a término, puede resultar en algunas ventajas para el bebé.</p> <p>El crecimiento es más lento a corto plazo en los bebés alimentados con LMD que en los alimentados con fórmula.</p> <p>No hay datos suficientes para concluir si existen ventajas en el desarrollo neurológico asociadas con la LMD en comparación con la fórmula para prematuros, aunque existe alguna evidencia de que la LMD es mejor que la fórmula a término. Tampoco hay datos suficientes para evaluar el crecimiento a largo plazo, la intolerancia alimentaria en los lactantes MBPN y sobre deficiencias de nutrientes específicos.</p>	

42	Walsh et al, 2020, Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants.	No concluyente	Los datos de los ensayos disponibles no proporcionan datos suficientes para determinar cómo la alimentación enteral completa temprana, en comparación con la introducción retardada o gradual de la alimentación enteral (combinada con líquidos o nutrición parenteral) afecta el crecimiento y el desarrollo de los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer. Si bien los meta análisis no encontraron efectos sobre el riesgo de enterocolitis necrotizante, intolerancia alimentaria, infección de aparición tardía o muerte en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, la certeza de la evidencia es baja o muy baja.	Revisión sistemática
43	Zhang et al, 2020, Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis.	Positivo	En total, seis estudios compararon la incidencia de ECN entre lactantes que recibieron leche materna exclusiva o fórmula exclusiva. El metaanálisis mostró que, en comparación con la fórmula exclusiva, la incidencia de ECN en los lactantes alimentados por la leche materna exclusiva fue significativamente menor. Cinco estudios compararon la incidencia de ECN entre los lactantes alimentados por leche materna exclusiva o leche materna parcial. El metaanálisis mostró que la incidencia de ECN en los lactantes alimentados con leche materna exclusiva fue significativamente menor que el de la leche materna parcial. Nueve estudios se centraron en la comparación de las incidencias de ECN entre los lactantes alimentados principalmente por leche materna o principalmente fórmula. Los datos indicaron que la incidencia de ECN en los lactantes alimentados principalmente con leche materna fue significativamente menor que el de la fórmula principalmente. Once estudios se centraron en la comparación de la incidencia de ECN entre los lactantes	Revisión sistemática

			alimentados por leche materna exclusiva y cualquier fórmula, lo que indicó que la incidencia de ECN en los lactantes alimentados con leche materna exclusiva fue significativamente más bajo que el de cualquier fórmula.	
--	--	--	---	--