



UNIVERSIDAD SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA
TRABAJO FIN DE GRADO DE MEDICINA

Título del TFG: Incidencia y evolución de la enterocolitis necrotizante en función del tipo de lactancia recibida por el recién nacido. Una revisión sistemática.

AUTOR: Barreiro Lorenzo, Paula

COTUTOR/A: Montero Sánchez, Margarita

TUTOR/A: Concheiro Guisán, Ana

Departamento: Pediatría

Curso Académico: 2020/2021

Convocatoria: Septiembre 2021

RESUMEN

Introducción: La enterocolitis necrotizante (ECN) es una enfermedad multifactorial que afecta al recién nacido prematuro, y es la principal causa de muerte gastrointestinal en neonatos. Su gravedad recae en la alta mortalidad de los casos que requieren cirugía y sus severas secuelas, tales como el intestino corto. La leche materna (LM) parece ser una estrategia beneficiosa en la prevención de dicha patología. La leche humana donada podría ser igualmente eficaz para evitar esta enfermedad.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica sistemática de la literatura, acerca del desarrollo y evolución de la enterocolitis necrotizante (ECN) en recién nacidos prematuros, en función de la alimentación recibida (leche humana frente a artificial); evaluando si existen diferencias en cuanto a la incidencia y/o necesidad de cirugía y desarrollo de complicaciones. Analizar si existen ventajas añadidas de la leche humana fresca materna frente a la donada.

Material y métodos: Para la búsqueda se han consultado dos bases de datos, PubMed y Cochrane Library. La búsqueda parte de una pregunta en formato PICO y las siguientes **palabras clave:** “Enterocolitis, Necrotizing”, “Milk, Human”, “Infant, Newborn”, “Breast Feeding”, “Milk Banks” y “Donor Milk”; y entre éstas se estableció relación mediante los operadores booleanos u operadores lógicos “AND” y “OR”. Se establecieron determinados criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Se seleccionaron 20 artículos. Los artículos de mayor evidencia corresponden a los últimos años; todos ellos demuestran una disminución del riesgo relativo (RR) de desarrollar ECN en prematuros al utilizar leche humana, tanto fresca como donada, frente a fórmula. También hay evidencia que apoya el empleo de LM con la reducción de las formas más graves de ECN y/o la necesidad de cirugía. Este efecto protector se ha demostrado dosis dependiente, con lo que se establece que la alimentación más protectora sería la que utilizase un 100% de leche humana; es decir, una lactancia materna exclusiva.

Conclusiones: La lactancia materna exclusiva, con leche fresca y/o donada desde los bancos de leche, es una estrategia eficaz en la prevención de la ECN y sus formas graves de enfermedad. Es necesario definir mejor el papel de la leche donada y los fortificantes procedentes de la leche humana en la prevención de ECN.

ABSTRACT

Introduction: Necrotizing enterocolitis (NEC) is a multifactorial disease that affects the premature newborn, and is the main cause of gastrointestinal death in neonates. Its seriousness lies in the high mortality of cases that require surgery and its severe sequelae, such as the short intestine. Breast milk appears to be a beneficial strategy in the prevention of this pathology. Donated human milk may still be just as effective in preventing this disease

Objectives: To carry out a systematic bibliographic review of the literature, about the development and evolution of necrotizing enterocolitis (NEC) in premature newborns, based on the feeding received (human milk versus artificial milk). Evaluating if there are differences regarding the incidence and /or need for surgery and development of complications. Analysing the eventuality of any added advantages of fresh human breast milk compared to donor milk.

Material and methods: Two databases were consulted, PubMed and the Cochrane Library. The search starts from a question in PICO format and the following keywords: "Enterocolitis, Necrotizing", "Milk, Human", "Infant, Newborn", "Breast Feeding", "Milk Banks" and "Donor Milk"; with the use of the Boolean operators or logical operators "AND" and "OR". Certain inclusion and exclusion criteria were established.

Results: 20 articles were selected. The articles with the greatest evidence correspond to recent years, all of which show a decrease in the relative risk (RR) of developing NEC in premature infants when using human milk, both fresh and donated compared to formula. There is also evidence supporting the use of LM with the reduction of the most severe forms of NEC and / or the need for surgery. This protective effect has been shown to be dose dependent, which establishes that the most protective diet would be one that uses 100% human milk, that is, exclusive breastfeeding.

Conclusions: Exclusive breastfeeding, with fresh milk and / or donated from milk banks, is an effective strategy in the prevention of NEC and its serious forms of disease. The role of donated milk and human milk fortifiers in preventing NEC needs to be better defined.

ABREVIATURAS

AEBLH: Asociación Española de Bancos de Leche Humana

BPN: bajo peso al nacimiento (<2500g)

CMV: Citomegalovirus

DM: diferencia de medias

DR: diferencia de riesgos

ECA: ensayo controlado aleatorizado

EO: Estudio Observacional

ECN: enterocolitis necrotizante

EMBA: European Milk Bank Association

FC: factor de crecimiento

IC: Intervalo de confianza

LF: leche de fórmula

LFE: leche de fórmula exclusivamente

LH: leche humana

LHE: leche humana exclusivamente

LHM: leche humana materna; leche materna fresca procedente de la propia madre del recién nacido/a

LHM-f: leche humana materna fortificada con suplementos nutricionales

LHD: leche humana donada; leche materna procedente de donantes de bancos de leche y adecuadamente procesada (pasteurizada)

LHD-f: leche humana donada fortificada con suplementos nutricionales

MA: metaanálisis

MPBN: muy bajo peso al nacimiento (<1500g)

OLHs: oligosacáridos de la leche humana

OMS: Organización Mundial de la Salud

PIE: perforación intestinal espontánea

RCIU: Retraso de Crecimiento Intrauterino

RCUE: Reducción del Crecimiento Extrauterino

RN: recién nacido

RNP: recién nacido prematuro (<37 semanas de gestación)

ROP: Retinopatía óptica del prematuro

RR: Riesgo Relativo

RRA: Reducción del Riesgo Absoluta

RS: Revisión Sistemática

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	pág.6
1.1. <u>ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE</u>	
1.1.1. DEFINICIÓN	
1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA	
1.1.3. FACTORES DE RIESGO	
1.1.4. FISIOPATOLOGÍA	
1.1.5. DIAGNÓSTICO	
1.1.6. TRATAMIENTO	
1.1.7. PREVENCIÓN	
1.1.8. SECUELAS Y COMPLICACIONES	
1.1.9. PRONÓSTICO	
1.2. <u>LACTANCIA MATERNA</u>	
1.2.1. COMPOSICIÓN Y BENEFICIOS DE LA LECHE MATERNA	
1.2.2. PAPEL PROTECTOR DE LA LECHE MATERNA EN LA ECN	
1.3. <u>BANCOS DE LECHE HUMANA</u>	
1.3.1. CONCEPTO	
1.3.2. HISTORIA	
1.3.3. FUNCIONAMIENTO Y PROCESAMIENTO DE LA LECHE DONADA	
1.3.4. COMPOSICIÓN Y BENEFICIOS DE LA LECHE HUMANA DE DONANTE	
1.3.5. CANDIDATOS PARA RECIBIR LECHE DONADA	
2. OBJETIVOS	pág.24
3. MATERIAL Y MÉTODOS	pág.25
4. RESULTADOS	pág.26
5. DISCUSIÓN	pág.37
6. CONCLUSIONES	pág.41
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	pág.42

1. INTRODUCCIÓN

1.1. ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

1.1.1. DEFINICIÓN

La **enterocolitis necrotizante** (ECN) es una enfermedad intestinal potencialmente mortal, de etiología multifactorial, que afecta principalmente al recién nacido prematuro (<37 semanas), y cuya incidencia y gravedad es mayor en aquellos extremadamente prematuros (<32 semanas), con bajo peso al nacimiento (<2500g) o muy bajo peso al nacimiento (<1500g); siendo una de las principales causas de morbi-mortalidad en estos lactantes. Se caracteriza por una gran inflamación y muerte de las células epiteliales de la mucosa intestinal, pudiendo ser su evolución muy rápida y llevar a la muerte del neonato en tan solo 24-48 horas.¹⁻⁶

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

En la actualidad, la ECN continúa siendo una de las principales causas de morbimortalidad y discapacidad neonatal. Se vincula especialmente con la edad gestacional, predominando principalmente en neonatos prematuros y aumentando su incidencia cuanto menor es el peso del lactante.⁷

- Alrededor del 10% de bebés nacidos a término y prematuros presentan ECN.⁸
- La incidencia de ECN en neonatos con muy bajo peso al nacimiento varía entre según las series entre el 5-12%, aunque algunos estudios muestran incidencias de hasta el 20%.^{1,7}
- Su prevalencia entre los recién nacidos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) es del 1-5%.⁹
- La mortalidad puede llegar hasta un 50% en los casos en los que es necesaria cirugía, especialmente entre aquellos recién nacidos pretérmino con ECN y/o afectados de cardiopatía congénita.^{3,8,9}

1.1.3. FACTORES DE RIESGO

El desarrollo de ECN se ha asociado con diversos factores. La mayoría de los estudios publicados hasta la fecha coinciden en que los siguientes aumentan el riesgo de padecer dicha enfermedad ^{3,7,9,10}:

1. **Prematuridad**: aquellos menores de 37 semanas de gestación, pero especialmente si se trata de < 32 semanas de gestación. Cabe destacar que el sexo masculino se relaciona con una mayor predisposición a la prematuridad.¹
2. El **retraso en el crecimiento uterino** (RCU), que deriva en un bajo peso al nacimiento (BPN), si el recién nacido pesa menos de 2500g o muy bajo peso al nacimiento (MBPN), si pesa menos de 1500g.

3. Un **sistema inmune inmaduro**, más propenso a las infecciones.
4. **Prematuridad de la barrera intestinal**, por el insuficiente desarrollo de la mucosa, lo que implica una excesiva permeabilidad de esta.
5. **Dismotilidad intestinal**: la disminución del peristaltismo favorece la proliferación bacteriana.
6. **Disbiosis intestinal** y alteración en el funcionamiento del microbioma.
7. **Disregulación de la microcirculación vascular**: lesión post-hipóxica y reperfusión post-isquémica del intestino, por la redistribución del flujo hacia órganos vitales.
8. Una **alimentación inadecuada** e introducción de la alimentación enteral demasiado precoz: alrededor del 90% de los pacientes que presentaron ECN fue a continuación de la introducción de la alimentación enteral, por una progresión en tiempo y volumen excesivamente rápida. Además, se ha demostrado que la alimentación con leche de fórmula artificial (LF) en prematuros incrementa el riesgo de desarrollar ECN.^{11,12}

1.1.4. FISIOPATOLOGÍA

En la fisiopatología de la ECN interviene la combinación de una serie de factores que confluyen en una excesiva respuesta inmunitaria, que lleva a la inflamación de la mucosa intestinal. Si se deja evolucionar dará lugar a isquemia y necrosis, pudiendo derivar en un estado de shock, sepsis, perforación intestinal y finalmente fallo multiorgánico, dando lugar a la muerte del neonato.^{2,3,7}

La prematuridad es el principal desencadenante de esta patología, pues la combinación de la inmadurez tanto del sistema inmune como de la mucosa intestinal con un estado de **disbiosis** del **microbioma** intestinal derivará en la colonización bacteriana por enterobacterias y una respuesta inmune exacerbada (principalmente mediada por citoquinas como la IL-8).⁹ El microbioma normal del prematuro está formado por bacterias comensales que mantienen el equilibrio microbiológico y evitan la colonización por patógenos, cualquier alteración en este microbioma puede favorecer el desencadenamiento de un proceso de ECN. Actualmente este es un tema de estudio e interés en la fisiopatología de la ECN en el pretérmino.^{2,3,7}

Directamente relacionado con la disbiosis está el empleo indiscriminado de antibioterapia de amplio espectro en las Unidades Neonatales, que podrían favorecer la colonización por gérmenes patógenos y el desarrollo de ECN; también va a influir el tipo de alimentación recibido por el recién nacido prematuro (RNP). Una alimentación inadecuada (una progresión excesivamente rápida, por ejemplo) influye a través de cambios en el peristaltismo que podrían favorecer el sobrecrecimiento bacteriano de ralentizarse este y modificaciones en el sistema inmunológico y la barrera entérica.^{2,3,7}

El desequilibrio microbiano e inmunitario que destruye la homeostasis del ambiente intestinal del pretérmino es la raíz fisiopatológica para el desarrollo de enterocolitis. Los

factores de protección deberán ir orientados a evitar ese desequilibrio. También las redistribuciones del flujo vascular entérico que se relacionan con las situaciones de insuficiencia placentaria y retraso de crecimiento intrauterino pueden facilitar el desarrollo de ECN, dado que la sangre se deriva a los órganos vitales como corazón y cerebro^{7,13}.

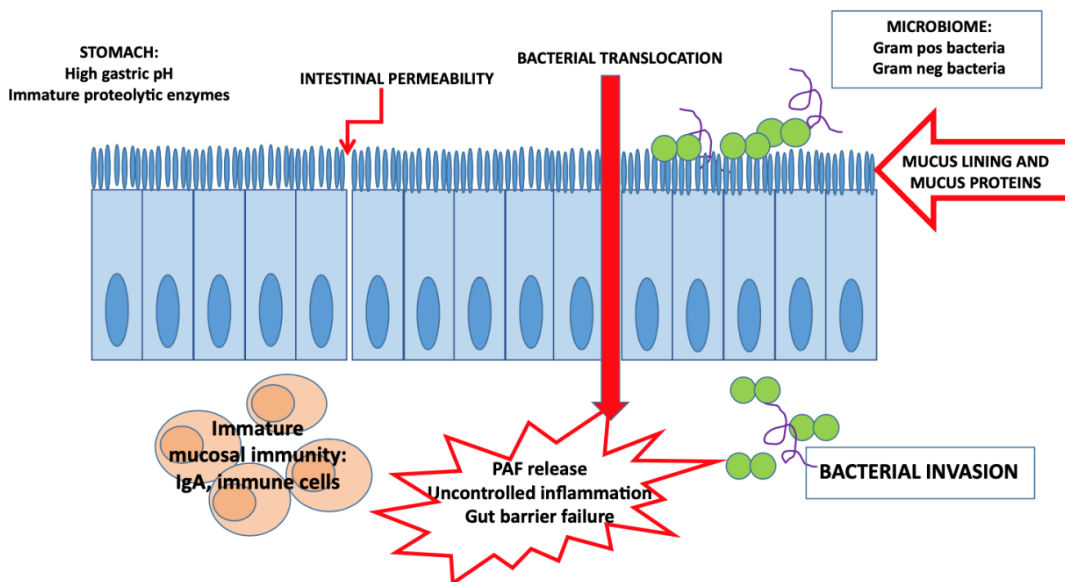


Figura 1: Factores fisiopatológicos implicados en el desarrollo de ECN en pretérmino (Fuente: Extraída de Maffei et al. 2017).¹³

1.1.5. DIAGNÓSTICO

Las formas de presentación de la ECN pueden ser muy variadas y en ocasiones la distinción de otras patologías digestivas que ocurren en las UCIN no resulta sencilla. El diagnóstico diferencial debe hacerse especialmente con cuadros infecciosos sistémicos (sepsis neonatal), que cursan con íleo intestinal y cuyos síntomas son superponibles a la ECN.^{2,6}

La presencia de neumatosis intestinal y/o gas venoso portal o la visualización directa de intestino necrótico en el momento de la cirugía son datos específicos de ECN frente a otras entidades.^{2,6}

1.1.5.1. Clínica

Como hemos indicado en el párrafo anterior la clínica de la ECN es inespecífica y puede confundirse fácilmente con otras enfermedades intestinales que pueden aparecer en una UCIN.

Dentro de los síntomas y signos iniciales destacan los vómitos, diarrea, retención gástrica de la alimentación enteral y retraso del vaciado gástrico, disminución de los sonidos intestinales a la auscultación, rectorragia o cambios en las heces, distensión abdominal, masa abdominal palpable etc.^{3,14}

Las manifestaciones sistémicas son más inespecíficas, como apnea, letargo o disminución de la perfusión periférica. En casos más graves, fallo respiratorio o shock.^{3,14}

El **diagnóstico diferencial** debe realizarse con las siguientes patologías:

- Perforación intestinal espontánea (PIE):** suele localizarse en el íleon terminal, y su aparición suele ser más temprana que la de la ECN.²
- Necrosis isquémica intestinal:** se produce un estado de bajo flujo derivado de diferentes tipos de cardiopatías congénitas, y aunque no es tan frecuente en neonatos prematuros, también puede ocurrir.²
- Síndrome de Enterocolitis inducida por proteínas:** esta entidad se suele manifestar en edades más avanzadas, pero cuando aparece en neonatos su clínica de distensión abdominal, hematoquecia... puede dar lugar a confusión. Suele responder adecuadamente con medidas de soporte y fórmula altamente hidrolizada.²
- Anomalías congénitas del intestino,** como la enfermedad de Hirschsprung, que puede derivar en una enterocolitis inflamatoria, cuya sintomatología también es similar a la de la ECN.²
- Otros diagnósticos diferenciales:** obstrucciones intestinales por vólvulos, invaginaciones intestinales, fibrosis quística con íleo meconial o íleo intestinal asociado a sepsis, entre otras.²

1.1.5.2. Criterios de Estadificación de Bell

Para el diagnóstico de la ECN, empleamos los “**Criterios de Estadificación de Bell Modificados**”, que se dividen en tres estadios principales y subtipos. Cabe mencionar, que algunos autores consideran estos criterios algo obsoletos y que pueden dar lugar a confusión, pero en la actualidad se siguen empleando.^{2,15}

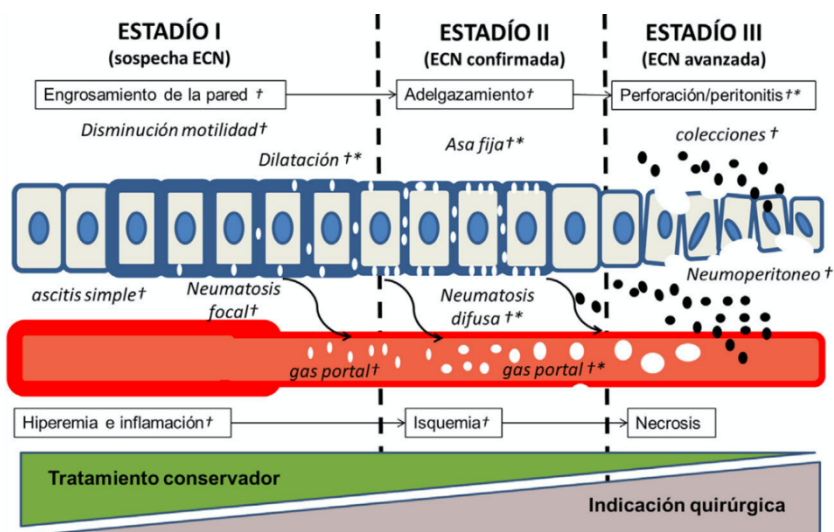


Figura 2: Niveles de afectación de la pared intestinal en los estadios establecidos por Bell. Fuente: Oulego-Erroz et al.2020.¹⁶

En la **figura 2** se pueden observar los sucesivos cambios que tienen lugar en la pared intestinal durante un proceso de ECN, desde las fases iniciales de hiperemia y congestión vascular con engrosamiento de la pared, hasta las fases del estadio 3 o avanzado donde se produce la necrosis de la pared. La invasión de la pared por las bacterias patógenas da lugar a la aparición de neumatosis en la misma, focal y localizada en los primeros estadios, y difusa en fases avanzadas.

Estadio	I (A y B) Sospecha	II A ECN Leve	II B Moderada	III A Severa	III B Severa
Signos sistémicos	IA: inestabilidad térmica Apnea Bradycardia IB: los mismos	Los mismos que en el estadio I	Acidosis leve Trombocitopenia	Mismos que en II B + Apnea VM Acidosis Metabólica o respiratoria Hipotensión Oliguria CID	Mismos que en III A + Deterioro rápido y shock
Signos abdominales	Aumento del RG Distensión abdominal leve, sangre oculta en heces IB: Sangre fresca por recto	Distensión abdominal marcada, ausencia de ruidos intestinales Sangre abundante en heces	Edema de la pared abdominal Masa palpable y sensible	Aumento del edema de la pared abdominal con eritema e induración	Distensión abdominal severa, ausencia de ruidos intestinales Edema de la pared, equimosis, induración Aire libre subdiafragmático Neumoperitoneo
Signos radiológicos	Normal o íleo leve Igual IA y B	Íleo, dilatación de asas intestinales Neumatosis focal	Neumatosis extensa, gas en vena porta Ascitis temprana	Ascitis prominente Asa intestinal fija, sin aire libre	Aire libre subdiafragmático Neumoperitoneo

Figura 3: Hallazgos clínicos y radiológicos de acuerdo con la clasificación de Bell modificada. Fuente: Walsh Pediatr Clin North Am 1986.¹⁷

1.1.5.3. Pruebas de imagen

Fundamentalmente se realizarán estudios de radiología simple, a los que en los últimos años se ha unido el valor de la ecografía, que ha demostrado ser una buena herramienta diagnóstica y no aporta radiación ionizante como principal ventaja, al margen de su gran accesibilidad a pie de cuna.

- **Radiología simple:** Los trabajos de Neu² sobre ECN ya describieron clásicamente una imagen de aspecto "burbujeante" localizado que corresponden con la **neumatosis** causada por las bacterias a nivel de la pared como ya se ha explicado. Esta imagen (ver **figura 4**) puede confundirse con las heces de un intestino normal, principalmente el colon. Habitualmente se realizan controles radiográficos seriados que muestran la evolución de la imagen siempre en estricta correlación con la evolución clínica y los marcadores de inflamación. Al margen de la presencia de neumatosis, la presencia de **gas a nivel portal**, un asa fija centinela o hallazgos más inespecíficos como distensión de asas intestinales, silencio intestinal, son datos indicativos de ECN. En formas evolucionadas se debe descartar la perforación intestinal explorando la imagen de **neumoperitoneo** (ver **Figura 5**), preferiblemente en proyección lateral. Se ha de

destacar que la perforación no es específica de la ECN, y puede representar una perforación intestinal espontánea (PIE) u otra entidad que no sea la ECN clásica.²



Figura 4: Imagen de Neumatosis intestinal (flecha). Fuente: extraído de Springer et al.¹⁴

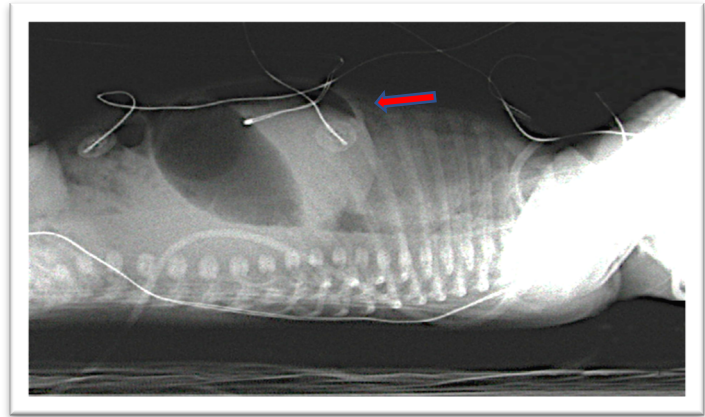


Figura 5: Radiografía lateral de un neumoperitoneo (flecha) en un lactante con ECN. Fuente: Hong et al.²⁰

- **Ecografía abdominal:** la ecografía abdominal ha demostrado poseer una gran sensibilidad en la detección de neumatosis abdominal, pero la ausencia de un “gold standard” con el que compararla dificulta la evaluación de su sensibilidad y especificidad en la detección de ECN.²

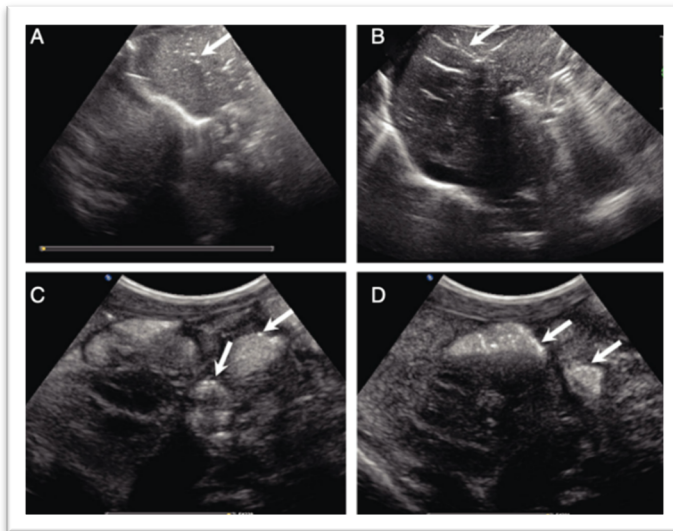


Figura 6: Ecografía abdominal en ECN mostrando gas portal (imagen A) con imagen de pseudo-broncograma hepático (imagen B) y neumatosis en la pared intestinal, focal (C) y difusa (D). Fuente: Extraído de Oulego-Erroz et al.¹⁶

1.1.5.4. Otras pruebas diagnósticas

Las pruebas de laboratorio que se realizan habitualmente cuando se sospecha el diagnóstico de ECN incluyen un recuento completo de células sanguíneas, factores de coagulación (en previsión de cirugía), electrolitos y marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva. La sensibilidad, la especificidad y el valor predictivo positivo de estas pruebas para el diagnóstico de la ECN son escasos, por lo que **se necesitan mejores biomarcadores.**²

1.1.6. TRATAMIENTO

El abordaje de la ECN se basa de forma inicial fundamentalmente en un tratamiento de soporte y reposo intestinal, suspensión de la alimentación enteral y empleo de antibióticos de amplio espectro que cubran bacterias gram positivas, negativas y anaerobios.¹⁸

En aquellos casos en los que la enterocolitis progresa hacia formas más graves, se procede a la cirugía con el objetivo de la extirpación quirúrgica de las secciones de intestino más afectadas, debido a la necrosis intestinal, con las consecuencias y secuelas que esto conlleva a largo plazo.^{3,7,9}

Habitualmente se intenta realizar la menor resección posible para evitar el desarrollo de un **síndrome de intestino corto** (ver complicaciones). Tras la resección se puede proceder a la anastomosis término-terminal o más frecuentemente a la creación de una ostomía temporal ante la duda de la viabilidad del intestino que rodea al asa perforada y/o necrosada. En aquellos casos en los que la afectación es difusa o no está claro las zonas que deban researse se puede demorar la decisión en un “**second-look**” quirúrgico en 24-48 horas.¹⁹

Una alternativa a la **laparatomía** es la colocación de un **drenaje peritoneal** unido a las medidas conservadoras, pero no está claro su no inferioridad frente a la cirugía abierta.²⁰⁻²²

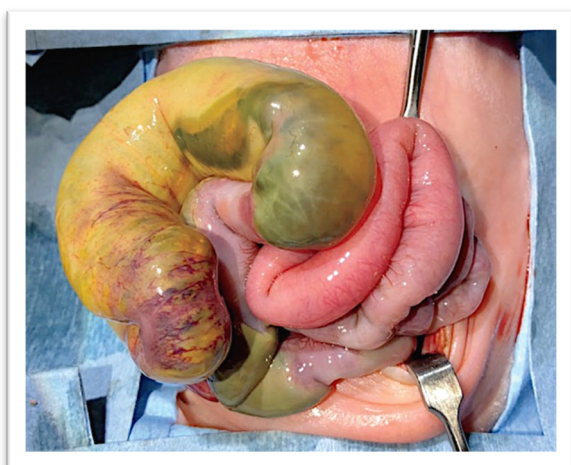


Figura 7: ECN en neonato de 6 semanas, prematura, alimentada con alimentación enteral y nutrición parenteral. Se le realizó una laparotomía exploratoria en la que se diagnosticó la ECN en la que se reseccó el segmento afectado y se le realizó una ileostomía. (Fuente: Extraído de Kim et al.²³).

1.1.7. PREVENCIÓN

Hoy en día, el número de prematuros que sobreviven con menos semanas de vida es mayor, y con ello podría hacerlo también la incidencia mortalidad de ECN asociadas a dicha prematuridad. Identificar aquellos factores que determinen el desarrollo de ECN es de vital importancia en el ámbito de la investigación en neonatología.^{2,4,7,24}

Numerosos estudios coinciden en la que alimentación con leche humana parece ser la opción más eficaz en la prevención de la ECN, si bien es cierto que, si comparamos el efecto de la leche materna propia y la leche humana de donante, la primera es la que parece presentar una mayor evidencia al respecto. En cuanto a la progresión de la alimentación enteral, aunque en ocasiones se consideraba que retrasar la introducción de la alimentación enteral o avanzar

en ella muy lentamente podía ser beneficioso para el neonato, varios ensayos controlados actuales y revisiones sistemáticas han demostrado lo contrario.^{2,4,7,9,11,17}

El uso indiscriminado de antibióticos en las unidades de neonatología también se ha asociado a una alteración del microbioma de los neonatos, que podría derivar en una disbiosis con el consiguiente estado inflamatorio y ECN. Por tanto, se recomienda limitar su uso a aquellos casos en los que realmente sean necesarios; y dado el papel clave del microbioma, se están investigando los posibles beneficios del uso de pre- y pro-bióticos en neonatos.^{2,3}

Por tanto, en la actualidad se priorizará el empleo preferente de la lactancia materna propia, y valorar el uso de leche pasteurizada de donantes. En general también se recomienda el empleo de pre- y probióticos, prescindir del uso de antagonistas de la histamina tipo-II y limitar el abuso de antibióticos en neonatos.^{3,7,24,25}

1.1.8. SECUELAS Y COMPLICACIONES

Los neonatos que sobreviven a esta terrible afección, pueden sufrir secuelas y complicaciones tanto derivadas de la propia enfermedad, como de las intervenciones quirúrgicas a las que se ven sometidos. Entre ellas podemos destacar: ^{2,6,7}

- Disfunción intestinal: derivada de la formación de estenosis y adherencias.
- Colestasis
- Síndrome de intestino corto: consecuencia de una amplia resección del tracto intestinal, lo que da lugar a un síndrome malabsortivo crónico.
- Retraso en el crecimiento extrauterino (RCEU).
- Trastornos del sistema nervioso y retraso en el desarrollo neurológico.

1.1.9. PRONÓSTICO

El pronóstico va a venir condicionado por el estadio evolutivo alcanzado. La mortalidad y la tasa de complicaciones continúa siendo alta en aquellos casos que presentan una afectación fulminante, difusa y que precisa de una cirugía con amplia resección intestinal.⁷

1.2. LACTANCIA MATERNA

En la actualidad, se ha llegado al consenso universal de que **la lactancia materna es la mejor fuente de nutrición durante los primeros 6 meses de vida de los lactantes**, y que se debe continuar con ella al menos hasta el primer año de vida junto con la introducción progresiva de alimentos complementarios. Sus múltiples beneficios no sólo disminuyen la morbimortalidad en aquellos neonatos con prematuridad, sino que también tienen un papel de vital importancia en la prevención de numerosas enfermedades, entre ellas la NEC.^{1,8,25-27}

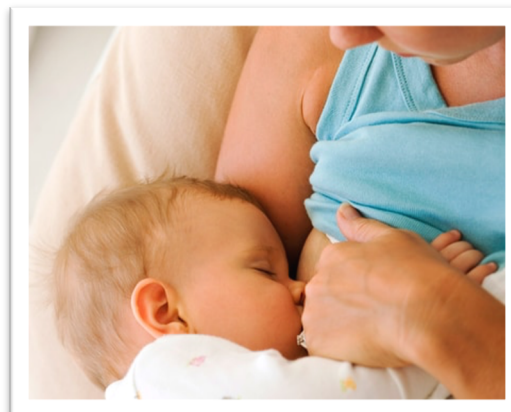


Figura 8: Lactancia materna, “gold standard” de la alimentación del recién nacido. Fuente: <https://www.webmd.com/parenting/baby/nursing-basics#1>

Cuando se hace referencia a la alimentación de los lactantes sanos se suele clasificar la lactancia recibida como **leche materna propia o leche humana materna (LHM)** o como **leche artificial de fórmula (LF)**. Pero para los recién nacidos ingresados en las UCIN, pretérmino o poblaciones de riesgo, las dietas basadas en **leche humana (LH)** se pueden dividir en leche materna propia, **leche humana de donante (LHD)** o en una combinación de ambos tipos.

Dado que el crecimiento de los recién nacidos pretérmino en relación con el de los neonatos a término sigue un ritmo mucho más acelerado en cuanto a ganancia de peso; la LH que reciben no tiene los requerimientos nutricionales (insuficiente calcio, potasio o proteínas) necesarios que garanticen su desarrollo adecuado.¹¹ Es por ello por lo que la leche humana debe ser enriquecida con fortificantes^{28,29} y así prevenir un posible retraso en el crecimiento extrauterino (RCEU), entre otras complicaciones. Los fortificantes pueden ser derivados de la propia leche humana o de origen bovino. En la actualidad, en ausencia de LHM, el uso de LHD fortificada es cada vez más frecuente en las UCINs.⁸

1.2.1. COMPOSICIÓN Y BENEFICIOS DE LA LECHE MATERNA

Los diferentes componentes de la leche humana son complejos, y su función es tanto nutricional, como inmunológica y hormonal. Presenta variaciones en su composición durante el periodo de la lactancia, pero también en función de la edad gestacional del neonato (si es prematuro o no), e incluso del sexo de este. Esta plasticidad le otorga importantes beneficios, pues le permite adaptarse a las necesidades del lactante.⁸

1.2.1.1. Composición de la Leche Humana

Dentro de la gran variedad de componentes de la leche humana, algunos de los principales y cuya función tiene gran relevancia en la salud de los lactantes son:

- La **inmunoglobulina A** (IgA) secretora es el principal anticuerpo transferido por la madre con función en la protección de las mucosas.^{8,30}
- Otras proteínas resistentes a la proteólisis, como la **lisozima** y la **lactoperoxidasa**, confieren una actividad antimicrobiana innata.^{8,30}
- **Lactoferrina:** es una de las muchas proteínas primarias de la LH que regula el microbioma intestinal. Forma parte de la primera línea de defensa del tracto digestivo, y es excretada y secretada por las células epiteliales. Su concentración es mayor en la LH materna de madres de prematuros que en la de los neonatos a término. Además de su principal función en la absorción de hierro, tiene funciones tanto en la inmunomodulación como antimicrobianas:^{8,30}
 - Promueve el crecimiento y maduración de las células intestinales.
 - Promueve la proliferación del microbioma
 - Presenta acción antimicrobiana directa: se cree que provoca daños directos en la pared celular de bacterias y que puede destruir virus y hongos.
 - Modula las respuestas del sistema inmune a nivel intestinal (tanto innatas como adaptativas).
- **Oligosacáridos de la leche humana (OLHs):** son azúcares complejos no digeribles que constituyen el probiótico más abundante de la LH. Regulan principalmente el microbioma, pues las bacterias comensales beneficiosas pueden metabolizarlos, mientras que las especies patógenas no, y así bloquear a las bacterias que traten de unirse a los enterocitos. De este modo la LH puede proteger frente a diversas infecciones gastrointestinales en los neonatos. Los OLHs también se asocian con el crecimiento de los bebés, y numerosas compañías los han añadido a las leches de fórmula. Al configurar el microbioma intestinal del lactante para que apoye a las especies de bacterias mutualistas en contra de las patógenas, promueven la nutrición y el crecimiento.^{8,30}
- **Glóbulos de la membrana grasa de la leche:** la capa lipídica de la leche humana contiene numerosas proteínas hasta ahora desconocidas, con propiedades anti-infecciosas, anti-cancerígenas y anti-inflamatorias. Además, estas proteínas también intervienen en vías de señalización intracelular en relación con factores de crecimiento y citoquinas.^{8,30}
- **Células vivas de la leche humana:** la LH contiene los principales tipos celulares vivos:
 - **Leucocitos:** proporcionan directamente una capacidad inmunitaria activa al neonato mediante diversas funciones (fagocitosis directa, produciendo citoquinas y sus respuestas, y ayudando al desarrollo intestinal).
 - **Células progenitoras hematopoyéticas:** estas células pluripotentes se combinan con las células de la inmunidad innata del neonato, se trasladan al

propio sistema digestivo del neonato y se alojan en los diferentes tejidos linfoides. Además, también influyen en el desarrollo neuronal positivo, pues también pueden diferenciarse en líneas celulares neuronales.^{8,30}

- **Otros componentes:** Glutamina, óxido nítrico, factores de crecimiento etc.^{8,30}

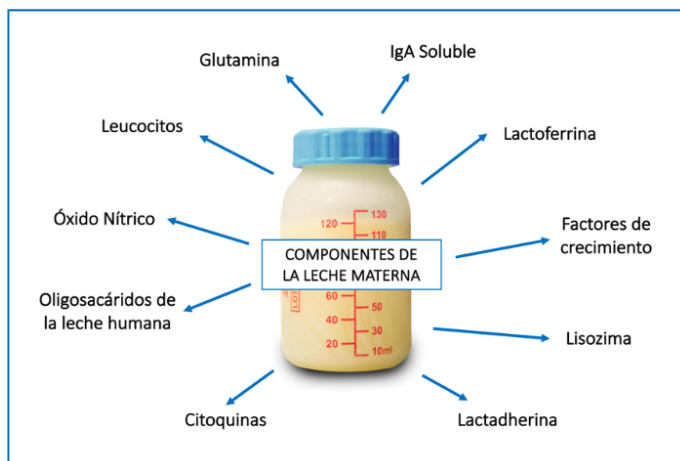


Figura 9: Principales componentes bioactivos de la leche materna (Elaboración propia).

1.2.1.2. Beneficios inmunológicos de la LMP y prevención de enfermedad en el recién nacido a corto y largo plazo

Estos beneficios van a derivar directamente de la composición previamente explicada. La leche humana tiene efectos significativos en el microbioma intestinal, el sistema inmunitario del recién nacido y lactante, el crecimiento somático y los resultados neurocognitivos. A ello se unen los beneficios para la salud materna.^{8,9}

Los beneficios de recibir leche materna están adaptados al lactante prematuro e incluyen la protección contra la ECN, la mejora de los resultados del neurodesarrollo, la reducción de la mortalidad y la displasia broncopulmonar (DBP), la retinopatía óptica del prematuro (ROP), entre otras enfermedades de alto riesgo en caso de prematuridad.^{4,8,27,31}

En relación con el **microbioma**, los neonatos alimentados con LH presentan una composición de su flora intestinal bacteriana diferente a la de los alimentados con leche de fórmula. Los lactantes alimentados con LMP presentan una proliferación de bacterias probióticas (*Lactobacillus spp.*, *Bifidobacterium spp.*) y una disminución del número de enterobacterias patógenas (*E. coli*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*) frente a los alimentados con leche de fórmula. La LH inhibe el crecimiento de *E.coli*, *S.aureus*, y *Candida spp.* Los oligosacáridos de la leche humana podrían estar relacionados con estos cambios y esto sería una justificación para el empleo de suplementos prebióticos para los lactantes prematuros.^{1,3}

En cuanto a la protección inmunológica, la inmunoglobulina A secretora (IgA) y los factores de crecimiento (FCs), entre otros como los componentes del sistema del complemento, oligosacáridos, nucleótidos, lípidos y hormonas fortalecen en general el sistema inmune del recién nacido²⁷. La IgA y los FCs tienen un papel en la integridad de la barrera intestinal y la colonización microbiana, lo cual guarda relación con la protección frente al desarrollo de ECN.⁹

Entre los beneficios a largo plazo de la leche humana en niños a término se encuentran la prevención de la diabetes tipo-II, de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), asma, atopia y se asocia a una disminución en las tasas de leucemia infantil.⁸

1.2.2. PAPEL PROTECTOR DE LA LECHE MATERNA EN LA ECN

Múltiples estudios y organizaciones internacionales demuestran que la **lactancia materna en prematuros es la mejor opción nutricional**; además, afirman que aquellos neonatos prematuros y a término alimentados con lactancia materna podrían presentar una menor incidencia de ECN que aquellos alimentados con leche de fórmula, y por lo tanto convertirse en un método altamente eficaz para la prevención de dicha patología.^{1-3,9,24,26,30-33}

La LMP está formada por componentes bioactivos que le confieren propiedades bactericidas e inmunomoduladoras, que le aporta capacidad de protección frente a la sepsis y NEC.^{1,9} La leche humana modifica el microbioma y refuerza el sistema inmune tal y como se ha explicado. Tanto la IgA, los oligosacáridos de la leche humana (OLHs), leucocitos, citoquinas, óxido nítrico y factores de crecimiento atenúan las respuestas inflamatorias y proporcionan defensas inmunológicas y antioxidantes para reducir la incidencia de la ECN.^{7,9}

Recientes metaanálisis y diversos estudios controlados aleatorizados sobre el papel de la leche humana en la prevención de ECN parecen indicar que no solo es eficaz en la prevención de ECN y que reduce el riesgo de ECN grave, sino que existe una correlación negativa entre el consumo de leche humana y la incidencia de ECN^{7,8,24,34}. Incluso un estudio afirma que la alimentación enteral que contiene al menos un 50% de leche humana en los primeros 14 días de vida se asocia con una disminución de seis veces en las probabilidades de padecer ECN.³¹

Otros estudios sugieren que la alimentación exclusiva con LHM puede ser protectora contra el desarrollo de la ECN en la población a término, al igual que en la población pretérmino como podrían ser recién nacidos con asfixia intraparto y/o cardiopatías congénitas.⁸

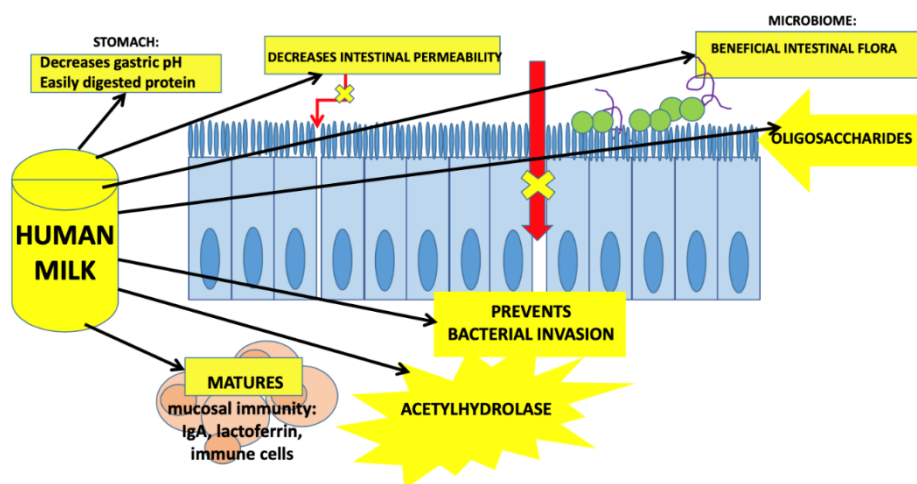


Figura 10: Factores fisiopatológicos protectores de la leche humana frente al desarrollo de enterocolitis necrotizante (ECN) en pretérmino (Fuente: Maffei et al. 2017).¹³

1.3. BANCOS DE LECHE HUMANA DONADA

1.3.1. CONCEPTO

La Asociación Española de Bancos de Leche Humana (EMBA) define un **banco de leche humana** (BLH) como “un centro especializado, responsable de la promoción y apoyo a la lactancia materna, en donde la leche humana donada por madres seleccionadas se recibe, procesa, analiza, almacena, y posteriormente se distribuye a los centros hospitalarios para alimentar a recién nacidos hospitalizados que no disponen de leche suficiente de su propia madre.”³⁵

1.3.2. HISTORIA

El primer banco de leche fue creado en la ciudad de Viena, en el año 1909, en medio de un contexto en el que el número de huérfanos era creciente dados los conflictos bélicos de la época, y en el que la incorporación de las mujeres al mundo laboral derivó en una disminución del número de nodrizas, las verdaderas precursoras de los bancos de leche.³⁵⁻³⁷

La expansión de los bancos de leche se vio frenada en los años 80, cuando se descubrió la transmisión del VIH a través de la lactancia materna. Una década más tarde, se empezaron a recuperar con los avances en investigación, que confirmaron los beneficios de la leche humana en neonatos, y permitieron la aplicación de procesos de pasteurización y congelación, garantizando así su empleo seguro.³⁵⁻³⁷



Figuras 9-10: Trabajadoras del banco de leche de Viena en los años 50 del siglo XX.

Fuente: extraído de: <https://bancodelechemendoza.blogspot.com/2013/11/visita-al-primer-banco-de-leche-humana.html>).

En la actualidad, los bancos de leche están distribuidos por países de todo el mundo y el empleo de leche humana de donante (LHD) en la atención al neonato prematuro es cada vez mayor; también se está extendiendo la fortificación con proteínas basada en la composición de la leche humana para mejorar los beneficios nutricionales de esta leche.²⁸ En Europa, la Asociación Europea de Bancos de Leche Humana (EMBA) certifica en estos momentos la existencia de 280 bancos de leche acreditados. Entre los países en desarrollo Brasil destaca

como país líder por su numerosa y eficaz red de bancos de leche y gran número de donantes, mientras; otros países con recursos limitados o falta de apoyo político carecen del número suficiente. Además, otra controversia añadida, es que los bancos de leche humana se regulan mediante sistemas diferentes, lo que obstaculiza el seguimiento e investigación en cuanto a calidad de la leche, obtención de beneficios nutricionales.^{1,8,27,38}

En nuestro área sanitaria disponemos desde 2016 de un Banco de Leche Humana cuyo logotipo podemos ver en la figura 10.

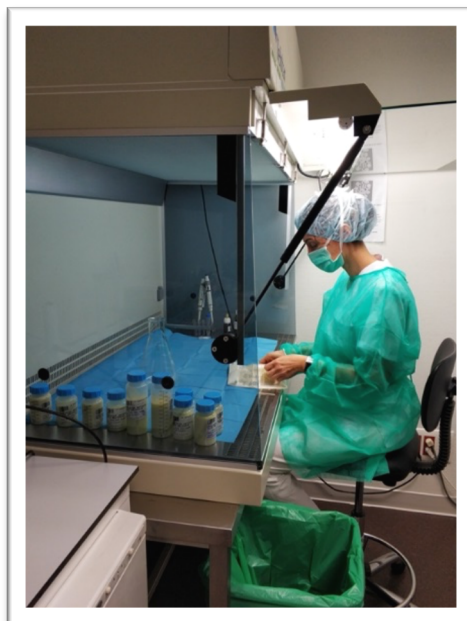


Figura 10: Logotipo Banco de Leche de Vigo (BLV).

1.3.3. FUNCIONAMIENTO Y PROCESAMIENTO DE LA LECHE DONADA

El funcionamiento de un **banco de leche humana (BLH)** comienza con la selección y entrevista de las donantes, que son mujeres que, en materia de salud, gozan tanto de un buen estado, como de buenos hábitos; y que de manera desinteresada deciden donar su leche para ayudar a aquellos recién nacidos que lo precisan.^{27,35-37}

La recomendación general, es que la donación no se produzca antes de las 3 semanas postparto. A continuación, se realiza una serología que descarte la presencia de infecciones transmisibles a través de la leche humana (principalmente sífilis, VIH, hepatitis B-C...³⁵⁻³⁷).



Figuras 11-12: Imágenes de los procesos de trabajo en el Banco de Leche Humana de Vigo (Fuente: imágenes cedidas por el Banco de Leche de Vigo).

Una vez recolectada, la leche humana de donante, al igual que los fortificantes derivados de la LH, se someten a un proceso de pasteurización, generalmente mediante el **método Holder**, durante media hora a 62.5°C y a continuación se enfría a 4°C en menos de 15 minutos. A continuación, se procede al análisis tanto de su composición a nivel nutricional, como microbiológico, para poder seleccionar la leche más apropiada para los neonatos que la requieran.^{8,35-37}

A continuación, la leche se congelará y se almacenará, hasta que se proceda a su distribución y administración a los lactantes ingresados, bajo la prescripción del médico pediatra.³⁵⁻³⁷

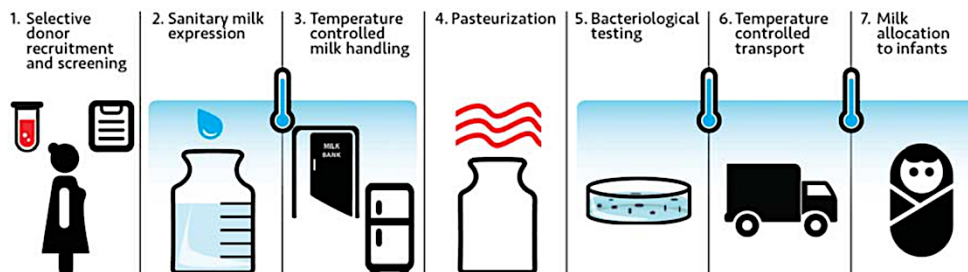


Figure 3. Procedures at human milk banks should align with best practices for newborn care and use a Hazard Analysis and Critical Control Points (HACCP) process and internal auditing at each step.

Figura 13: Cadena de procesos en un banco de leche: puntos clave del control de calidad. (Fuente: Extraído de Demarchis et al. 2017).³⁸

1.3.4. COMPOSICIÓN Y BENEFICIOS DE LA LECHE HUMANA DE DONANTE

Al igual que la lactancia de leche fresca, el empleo de la leche humana de donante (LHD) ha demostrado tener numerosos **beneficios** tales como: mejoras en el desarrollo del sistema nervioso, disminución del desarrollo de sepsis y ECN, en la tolerancia alimenticia, en la duración de los ingresos en la UCIN y también en el ahorro de costes económicos directos de los centros hospitalarios.^{1,27,34,38}

La **composición** de la leche humana de donante pasteurizada (LHDP) es diferente a la de la leche materna propia. La pasteurización es necesaria para la eliminación de los agentes microbiológicos nocivos que pueda tener contener, pero este procedimiento también altera la composición natural de la leche materna, al eliminar también *Bacteroides* y *Lactobacillus* que conforman el microbiota, disminuyendo factores inmunológicos, anticuerpos como la IgG y el contenido en nutrientes. La leche de donante puede perder ciertos factores del neurodesarrollo como la EPO, el IGF-1, la vitamina D y el HB-EGF (neurogénesis) tras la pasteurización. No solo van a influir los procesos térmicos asociados a la pasteurización sino también el efecto de la congelación a la que se somete la leche donada para su almacenaje.³

Estos efectos podrían explicar las ventajas que presenta la LMP en términos de crecimiento infantil y modulación del sistema inmune. Sin embargo, existen diferencias positivas clínicamente relevantes en los lactantes alimentados con leche de donante en comparación con los alimentados con leche artificial de fórmula.⁸

Al comparar los efectos de la LHD pasteurizada con los de la no pasteurizada en prematuros, en algunos estudios no parece haber diferencias significativas en cuanto a la aparición de sepsis tardía, pero en un estudio el grupo al que se administró leche no pasteurizada presentaba una menor incidencia en el desarrollo de ECN; aunque una mayor tasa de infecciones por CMV que se erradica por la pasteurización.⁴

Algunos componentes de la leche humana no parecen verse alterados por la pasteurización. Esta es similar a la leche fresca en cuanto a su contenido en macronutrientes y oligosacáridos de la leche humana (OLHs). El perfil de OLHs varía de forma individual según la donante y su grupo sanguíneo ABO.³⁹ La agrupación de leche de múltiples donantes cambia el perfil de OLHs y de otros componentes.

La **composición y calidad** de la LHD se ve afectada por tres variables principales:

1. El **momento de la donación**: las madres que donan su leche lo hacen en diferentes momentos cronológicos de su lactancia cambiando la composición de la leche prematura a madura progresivamente, siendo la primera altamente proteica (siendo máxima en calostro), posteriormente el componente graso va aumentando. El momento del día para la extracción también puede influir en la composición. Se ha observado un aumento de la concentración de cortisol en las muestras procedentes de la expresión de la mañana, y en otro estudio se descubrió que la concentración de melatonina y del antioxidante glutatión peroxidasa-3 aumentaba en las muestras de leche extraídas por la noche.⁴⁰⁻⁴²
2. Los procesos de **manipulación** después de la extracción, incluyendo la pasteurización y los ciclos de congelación y descongelación, así como el cambio de recipiente, que puede reducir la cantidad disponible de ácidos grasos neuroprotectores, y el tiempo de almacenamiento, que puede modificar su composición.⁴⁰⁻⁴²
3. La **donante**, la leche de cada mujer es distinta basada en la genética materna y/o su alimentación entre otros.⁴⁰⁻⁴²

En relación con la variación proteica en la composición de la leche referenciada en el punto anterior, cabe señalar que **hoy en día se recomienda la fortificación o suplementación proteica de toda leche humana que reciba el recién nacido prematuro**, idealmente de forma individualizada en función de la composición original de la leche suplementada. La suplementación y el enriquecimiento de la leche puede incluir otros nutrientes o elementos como la vitamina D, y el fósforo y el calcio. La fortificación aumenta la ganancia ponderal y no parece incrementar otros efectos indeseables como la ECN.^{3,28}

En cuanto a la fortificación de la LHD, los avances en la mejoría de su calidad y composición podrían acercar sus beneficios a los de la LHM propia, y convertirla en todavía una mejor opción frente a la lactancia artificial. A largo plazo, un estudio descubrió que en aquellos adolescentes que siendo bebés prematuros habían sido alimentados con LHD sin fortificar, la presión arterial era más baja que en los prematuros que habían sido alimentados con fórmula. En la misma cohorte de prematuros, la LHD se asoció con mejores perfiles lipídicos. Los lactantes prematuros corren un alto riesgo de sufrir una serie de alteraciones cardiovasculares adversas, que la LH puede prevenir.^{4,7,8,26,28,29}

Outcome**	Exclusive HM diet		Donor milk (repeated)	
Death (All cause)	No effect ¹²⁵	◆◆	No effect ⁶³	◆◆◆
	Decrease ¹²⁶	◆	No effect ¹¹⁷	◆◆
	Decrease ¹²⁷	◇	No effect ⁶²	◆◆
Neurodevelopmental Impairment (NDI) BPD	No studies meet criteria.		No effect ¹¹⁸	◇
			No effect ⁶³	◆◆◆
			No effect ⁶²	◆◆
NEC	No effect ¹²⁶	◆	Decrease ⁶⁵	◆◆
	Decrease ¹²⁷	◇		
	Decrease ¹²⁸ (5% vs 17%)	◆◆◆	Decrease ⁶³ RR 1.87 (1.2-2.9)	◆◆◆
	Decrease ¹²⁵ (3% vs 21%)*	◆◆	Decrease ⁶² (1.7% vs. 6.6%)	◆◆
	Decrease ¹²⁶ (6% vs. 16%)	◆	No effect ⁶⁵	◆◆
	Decrease ¹²⁷ (6.9% vs. 16.7%)	◇	No effect ¹¹⁷	◆◆
Sepsis	No effect ¹²⁹ (3.5% vs 3.8%)	◇	Decrease ¹¹⁸ (5.4% vs 13.1%)	◇
	No effect ¹²⁶	◆	Decrease ¹²³ (4.2% vs. 6.6%)	◇
	No effect ¹²⁷	◇	No effect ¹¹⁷	◆◆
In-hospital growth (weight gain)	No effect ¹²⁶	◆	No effect ⁶⁵	◆◆
	No effect ¹²⁷	◇	Decrease ⁶³	◆◆◆
Long-term growth (> 1 year corrected age) ROP	No studies meet criteria.		No effect ⁶²	◆◆◆
	Decrease ¹³⁰ (1.6% vs 10.4%)	◆◆	Decrease ¹¹⁸	◇
	Decrease ¹²⁷	◇	No effect ⁶³	◆◆◆

Quality of evidence: ◆◆◆ Meta-analysis of RCT; ◆◆ Masked RCT; ◆ Unmasked RCT.
 ◇◇◇ Prospective studies > 1000 pts, ◇◇ Prospective Cohort > 150 pts, ◇ Retrospective Cohort > 500 pts.
 All relative risks or odds ratios represent formula as compared to DM/MM.
 * Composite with another morbidity (e.g. NEC, BPD, NDO).
 ** As compared to formula. *p = 0.08.

Figura 14: Revisión de la literatura sobre los beneficios en la salud del recién nacido de la leche humana fresca (HM) frente a la leche donada (donor milk). Fuente: Chetta et al.⁸

1.3.5. CANDIDATOS PARA RECIBIR LA LECHE DONADA

Teniendo en cuenta la hipótesis de que administración de leche humana de donante podría reducir de manera importante la morbimortalidad en los neonatos vulnerables²⁷, este será el colectivo al que se destina la leche donada; es decir, aquellos susceptibles de padecer ECN dada su prematuridad (<32 semanas de gestación), muy bajo peso al nacimiento (<1500g), neonatos sometidos a intervenciones quirúrgicas abdominales o en cualquier situación en la que se haya producido una disminución de la perfusión y oxigenación intestinal por bajo gasto cardíaco (cardiopatías congénitas, shock,...). Otros niños que podrían beneficiarse son aquellos afectados de alergias alimentarias graves a la proteína de leche de vaca.^{27,34,35,37,38}

Numerosos estudios y organizaciones tales como la OMS⁴³, la Academia Americana de Pediatría¹³ o el Comité de Nutrición de la Sociedad Europea de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica⁴⁴ establecen que la leche pasteurizada de donantes seleccionadas es la alternativa de elección para el prematuro de menos de 32 semanas en caso de que la madre no disponga de leche propia suficiente, así como en el neonato prematuro ingresado en la UCIN.^{1,8,31,38}

La promoción de la creación de Bancos de Leche no solo asegura que aquellos neonatos ingresados en las UCIN (prematuros o con otras patologías), que por diversos motivos no tengan al alcance la leche de su propia madre, reciban la alimentación adecuada; sino que también apoya el papel de la lactancia materna y favorece la mejoría de la salud materno-infantil.^{27,35,36,38}

En base a todo lo expuesto en esta introducción, se plantea la siguiente revisión sistemática para intentar definir de manera más completa el papel de la lactancia humana, incluida la leche donada procedente de bancos de leche humana, frente al de la lactancia artificial, en el desarrollo de ECN; para ello planteamos la siguiente **pregunta PICO**R:

- a) **P:** Pacientes neonatos prematuros con riesgo de desarrollo de ECN.
- b) **I:** Tipo de alimentación recibida por el neonato: leche materna propia, leche humana de donante o leche artificial de fórmula.
- c) **Co:** Comparar el desarrollo y evolución de la ECN entre los grupos que reciban los diferentes tipos de alimentación.
- d) **R:** Resultados:
 - a. Número de casos de ECN detectados.
 - b. Necesidad o no de intervención quirúrgica.
 - c. Morbilidad y mortalidad asociadas.
 - d. Necesidad de ingreso y duración de éste.

2. OBJETIVOS

- **Objetivo principal:** Realizar una revisión bibliográfica sistemática y actualizada de la literatura publicada, acerca del desarrollo y evolución de la enterocolitis necrotizante (ECN) en recién nacidos prematuros, en función de la alimentación recibida (leche humana frente a artificial).
- **Objetivos secundarios:**
 - Analizar si existe un mayor riesgo de desarrollar ECN, estimado a través de la incidencia en un grupo y en otro, según la pauta de alimentación recibida (materna, tanto de la propia madre como donada, o artificial).
 - A su vez valorar la necesidad de cirugía entre ambos grupos en caso de desarrollarse un episodio de ECN.
 - Comprobar el desarrollo de secuelas y/o complicaciones derivadas de la ECN entre ambos grupos.
 - Evaluar si existen ventajas añadidas de la leche humana fresca extraída de la propia madre del recién nacido prematuro frente a la donada a través de los bancos de leche, en cuanto a las variables enumeradas en los 3 objetivos anteriores.
 - Determinar qué perfiles de neonatos se podrían beneficiar más de la alimentación con leche humana de donantes frente a artificial en base a sus teóricas ventajas protectoras para ECN.
 - Justificar así la creación y promoción de bancos de leche donada en la prevención de ECN en función de los resultados.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este trabajo, se ha llevado a cabo una **revisión bibliográfica sistemática** de la literatura sobre la enterocolitis necrotizante (ECN) en recién nacidos prematuros, su incidencia y evolución, en función de la alimentación recibida por el neonato (leche humana materna, leche humana de donante y leche de fórmula artificial).

- Para la búsqueda se han consultado dos bases de datos, PubMed y en Cochrane Library, además de consultar las propias referencias citadas en los artículos encontrados para ampliar información.
- La búsqueda parte de una pregunta clínicamente contestable en formato PICO y, a partir de ella, se diseñaron las diferentes estrategias de búsqueda
- Se utilizaron las combinaciones de las siguientes **palabras clave**: “Enterocolitis, Necrotizing”, “Milk, Human”, “Infant, Newborn”, “Breast Feeding”, “Milk Banks” y “Donor Milk”; y entre éstas se estableció relación mediante los operadores booleanos u operadores lógicos “AND” y “OR”.
- Para la búsqueda de información sobre los bancos de leche, se han consultado las páginas webs de instituciones nacionales e internacionales, como la “European Milk Bank Association” (EMBA), la Asociación Española de Pediatría, o la Asociación Española de Bancos de Leche Humana (AEBLH).
- **Criterios de inclusión**: se seleccionaron aquellos artículos con:
 - Publicados entre los años 2001 y el 2020.
 - Referidos a población pediátrica en edad lactante: menos de 23 meses.
 - Con preferencia por aquellos de mayor evidencia científica: metaanálisis (MA), revisiones sistemáticas (RS) y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs).
- **Criterios de exclusión**: se excluyeron aquellos artículos:
 - Que estaban duplicados.
 - En los que el grupo de estudio no era en humanos ni en pacientes pediátricos.
 - En los que el idioma no era ni el inglés ni el castellano.
 - Fuera del período de estudio definido en los criterios de inclusión y/o el rango de edad
- **Calidad metodológica de los artículos**: Para evaluar la calidad metodológica de los artículos se ha utilizado la herramienta Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE). Existen multitud de factores que disminuyen la calidad de la evidencia en base a limitaciones en el diseño y ejecución del estudio.

4. RESULTADOS

Tras la realización de la búsqueda inicial en las distintas bases de datos, se encontraron un total de 794 artículos (650 en PubMed y 144 en Cochrane Library). Se excluyeron aquellos artículos duplicados. A su vez se descartaron aquellos en los que el idioma no era el inglés o el castellano, publicados en años anteriores al 2000, no basados en pacientes pediátricos, con baja evidencia, y tras un análisis del título y resumen, el **número de artículos seleccionados** se redujo a **16**. Posteriormente se incluyeron **4** artículos más que fueron extraídos de las referencias bibliográficas aportadas por los artículos seleccionados. Por tanto, el número final de artículos fue de **20**.

En la siguiente figura se presenta el diagrama de **flujo PRISMA** con la selección y descarte de artículos revisados.

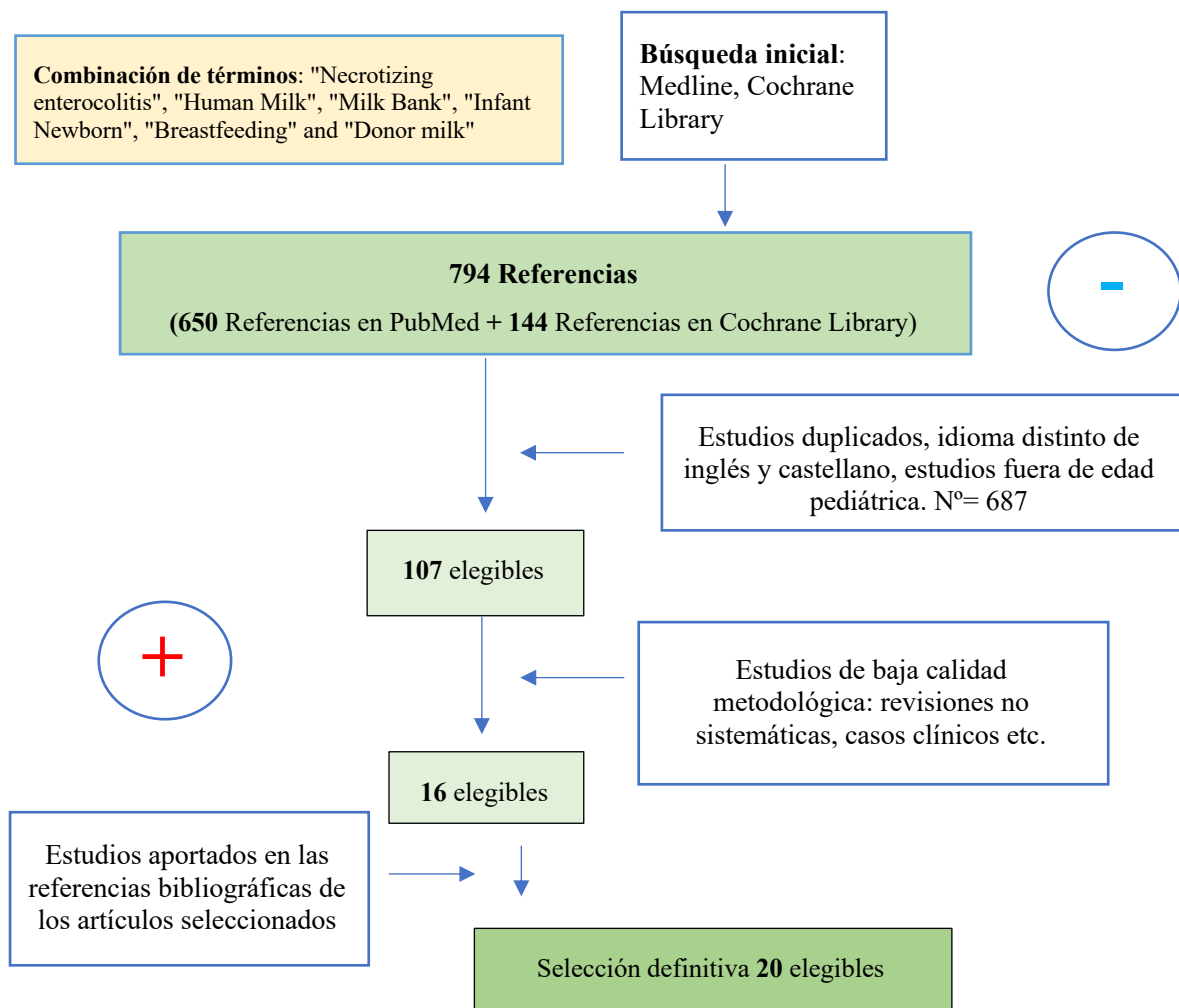


Figura 15: Diagrama de Flujo PRISMA (Fuente: elaboración propia).

A continuación, se presentan en tablas los hallazgos de los artículos seleccionados. Se ha elaborado una primera tabla donde se agrupan los resultados en función de la pregunta **PICoR** planteada y los objetivos establecidos. Agrupando los artículos que muestran diferencias entre la alimentación con leche humana en cualquiera de sus formas y artificial. Por otra parte, se han agrupado los artículos que comparan las distintas formas de leche humana (fresca y donada).

Tabla 1. Impacto del tipo de alimentación (leche humana o leche artificial de fórmula) en el desarrollo de ECN de acuerdo con los estudios seleccionados.

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2020	Altobelli E. et al. ¹	<i>Nutrients</i>	Revisión Sistemática (RS) y Metaanálisis (MA) ECAs: 6 EOs: 26	Actualizar una RS y MA para evaluar la relación entre la alimentación y la ECN en prematuros de bajo peso.	1. Realizar un análisis de metarregresión por subgrupos. 2. Describir la distribución geográfica de los bancos de leche en el mundo.	1. MA de los ECAs: reducción del riesgo de ECN con el uso de LH frente a LF → RR = 0,62 (IC 95% 0,42-0,93). 2. EOs: reducción del riesgo ECN si > cuantil 50 con LH → RR = 0,51 (IC 95% 0,31-0,85); 3. EOs evaluaron LH frente alimentación mixta. LH papel protector frente desarrollo de ECN vs a alimentación mixta: RR = 0,74 (IC 95% 0,63-0,91). 4. Censo encontró 572 bancos de leche en todo el mundo.	Los resultados del análisis de subgrupos muestran que la reducción del riesgo es estadísticamente significativa sólo para los estudios en los que los prematuros reciben tanto su LHM como la LHD. Se excluyeron los estudios que, en el grupo de prematuros alimentados con LF, tenían una incidencia de ECN superior al 15%.
2020	Zhang et al. ⁷	<i>Medicine</i>	Metaanálisis ECA = 12 (n=2677)	Resumir la evidencia de las diferentes dosis de LH sobre el riesgo de desarrollar ECN en prematuros de <37 semanas.	No se mencionan	6 estudios: incidencia ECN en neonatos alimentados exclusivamente con LH fue significativamente más baja vs LF exclusiva (RR=0.24, IC 95% 0.08-0.77; p<0.05). 5 estudios: la incidencia de ECN en alimentados exclusivamente con LH era significativamente menor que en lactancia mixta (RR=0.54 IC 95%: 0.36-0.79; p<0.05). 9 estudios: incidencia de ECN en alimentados principalmente con LH era significativamente menor que la de alimentados principalmente con LF (RR=0.50 IC 95%: 0.30-0.83; p<0.05). 11 estudios: indicaron que la incidencia de la ECN en los lactantes alimentados con LH exclusivamente era significativamente menor que la de cualquier cantidad de LF (RR = 0,49; IC 95%: 0,34-0,71; p<0,05).	1. 5 de los ECAs incluidos anteriores al 2000, antiguos. - 10 de los ECAs no especifican los “otros sesgos” que contienen. 2. El grupo “cualquier cantidad de LF” = 0% > LF ≤ 100%, por tanto, se solapa con los dos otros grupos que toman LF: LFE (100%) o principalmente LF (51-99%). 3. No se establece separación de grupos según severidad de la ECN. 4. Solo incluidos artículos en inglés y chino. 5. No separa LH en LHD y LMP.

Abreviaturas: RS: revisión sistemática. MA: Metaanálisis. ECA: ensayo controlado aleatorizado. EO: estudio observacional. RR: riesgo relativo. RRA: reducción absoluta del riesgo. DM: diferencia de medias. DR: diferencia de riesgos IC: intervalo de confianza. ECN: enterocolitis necrotizante. LH: leche humana. LF: leche de fórmula. LFE: leche de fórmula exclusiva. LHM: leche humana materna. HR: Hazard Ratio.

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2020	Nandakumar et al. ⁵	<i>Journal of Tropical Pediatrics</i>	Ensayo Controlado Aleatorizado n = 112	Comparar tiempo hasta alcanzar alimentación enteral completa en prematuros alimentados con LHM vs lactancia mixta (LF + LHM) en neonatos prematuros de 27-32 semanas y con MBPN (<1500g). LHM (n=54) Mixta (n=58)	Comparar: 1. Tiempo para recuperar peso al nacimiento. 2. Duración de la nutrición parenteral (NP). 3. Intolerancia a la alimentación. 4. ECN (Bell \geq 2) 5. Mortalidad por todas las causas. 6. RCEU: Restricción crecimiento extrauterino 7. Infecciones asociadas atención hospitalaria. 8. Tasas alimentación LHM exclusiva al alta. 9. ROP que requirió láser 10. Neurosonograma normal. 11. Necesidad de O ₂ a los 28 días.	Tiempo hasta alimentación completa fue similar: LHM (14.1 \pm 4 días); Mixta (13.5 \pm 4 días); <i>p</i> valor = 0.45. Las tasas de LHM exclusiva al alta fueron mayores en LHM en comparación con Mixta (74% frente a 51%). Tasas de alimentación con LHM exclusiva al alta fueron mayores en los grupos de LHM en comparación con los de alimentación mixta (74% frente a 51%). La intolerancia a la alimentación, el estadio 2 de ECN y otros resultados secundarios analizados no fueron significativamente diferentes en ambos grupos.	1. Falta de enmascaramiento. 2. Tamaño limitado. 3. Grupos heterogéneos: administración preferente de LHM y cambio a la misma si dificultades. 4. No se midieron volúmenes reales de LHM y LF recibidos por cada RN. 5. No declaración de ausencia de conflictos de interés o subvenciones.
2020	Walsh et al. ¹⁷	<i>The Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	Revisión Sistemática de 6 ECAs (n=526)	Determinar cómo la alimentación enteral completa temprana vs introducción lenta y progresiva de alimentación enteral afecta al crecimiento y eventos adversos como ECN en prematuros o con BPN.	No constan	Los metanálisis no mostraron pruebas de un efecto sobre la ECN (RR 0,98; IC del 95%: 0,38 a 2,54; 6 ensayos, 522 participantes; I ² = 51%; pruebas de muy baja certeza).	Todos en la India y en alrededor del año 2010. Falta de enmascaramiento en padres, médicos e investigadores. Pocos datos disponibles para evaluar parámetros de crecimiento. Mayoría estudios pequeños

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2020	Bührer et al. ¹¹	<i>Advances in Nutrition</i>	Revisión Sistemática de MAs y ECAs 69 Estudios	Estudiar papel componentes de LH a partir de fuentes diferentes a LHM y aditivos, en prevención de ECN e infecciones.	Valorar intervenciones nutricionales en prematuros destinadas a reducir tasas de infecciones invasivas, ECN o mortalidad en los neonatos muy prematuros.	<p>1.LHD: disminución incidencia ECN (RR=0,54; IC 95% 0.35-0.81, <i>p valor</i> = 0.04). Resultados no significativos para disminución de infecciones o mortalidad.</p> <p>2.Fortificación con LH: sin evidencia estadísticamente significativa en disminución de ECN, muerte o infecciones.</p> <p>3.L-Arginina: disminución incidencia ECN (RR=0.41; IC 95% 0.21-0.79, <i>p valor</i> < 0.005)</p> <p>4.Probióticos: disminución incidencia de ECN. -Una cepa: (RR=0.77; IC 95% 0.59-1.00, <i>p valor</i> = 0.049). -Múltiples cepas: RR =0.38, IC 95% 0.26-0.55 <i>p valor</i> < 0.001). También disminución de mortalidad (RR=0.62; IC 95% 0.47-0.83, <i>p</i> < 0.001).</p>	<p>1.Sesgo idioma: sólo publicaciones en inglés.</p> <p>2.La incidencia de ECN es mucho inferior en la actualidad que en las fechas de muchos de los ECAs que se incluyeron en la revisión.</p> <p>3.Para obtener resultados más significativos acerca de la mortalidad se requieren grupos muestrales mucho más grandes.</p> <p>4.La administración simultánea de algunos componentes mencionados es frecuente, podrían tener acción sinérgica o sobreesimar un efecto.</p>
2019	Quigley et al. ¹²	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	Revisión Sistemática 12 ECAs (n=1879 prematuros)	Determinar el efecto de la alimentación LF en vs LHD sobre el crecimiento y el desarrollo de los lactantes prematuros o de BPN.	No constan	<p>1.Grupo LF tuvo tasas más altas de aumento de peso (DM= 2,51; IC 95%: 1,93-3,08 g/kg/día), crecimiento lineal (DM=1,21; IC 95%: 0,77-1,65 mm/semana) y crecimiento de la cabeza (DM=0,85; IC 95%: 0,47-1,23 mm/semana).</p> <p>2.No se encontraron pruebas de un efecto sobre el crecimiento o el neurodesarrollo a largo plazo.</p> <p>3.Alimentación con LF aumentó el riesgo ECN: - HR=1,87; IC95%: 1,23-2,85; - DR=0,03; IC95%: 0,01-0,05; - NNT para un resultado perjudicial adicional=33; IC 95%: 20 a 100; 9 estudios, 1675 lactantes).</p>	<p>1.Sólo los cinco ensayos más recientes utilizaron LHD fortificada.</p> <p>2.Puntos débiles: calidad metodológica → preocupaciones sobre ocultación de la asignación en 4 ensayos y falta de cegamiento mayoría de ensayos.</p> <p>3.Mayoría ensayos incluidos financiados por empresas que fabricaron la fórmula del estudio.</p> <p>4. Certeza de la evidencia de las pruebas de GRADE fue moderada para tasas de aumento de peso, crecimiento lineal y crecimiento cefálico; y para discapacidad del neurodesarrollo, mortalidad por todas las causas y ECN.</p>

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2019	Adhisivan et al. ⁴	<i>The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine</i>	Ensayo Controlado Aleatorizado (n=80)	Comparar efecto de LHD-f vs LHD no fortificada en incidencia de ECN y resultados inmediatos en prematuros.	Valorar: 1.Gravedad ECN, 2.Incidencia de sepsis. 3.Mortalidad. 4.Duración estancia hospitalari. 5.Nº días para alcanzar la alimentación enteral completa. 6.Aumento peso.	No hubo aumento de la incidencia de ECN en el grupo de LHD-f en comparación con el grupo de LDH no fortificada (2,5 vs a 7,5%, <i>P valor</i> = 0.31). Los resultados del análisis de las otras variables también fueron similares en ambos grupos.	Tamaño muestral muy pequeño. Sesgo de seguimiento: sólo se siguió a los neonatos durante 28días, pero muchos pudieron irse antes de alta y perderse información. Falta de homogeneidad en procesamiento y fortificación LHD universal para poder estandarizar resultados.
2019	Silano et al. ³³	<i>Clinical Nutrition</i>	Metaanálisis 4 ECAs	Analizar evidencia sobre riesgo de desarrollar ECN-quirúrgica en prematuros y/o BPN alimentados con LHD vs LF.	No se especifican	MA=4 ECAs: La LHD no ejerció un efecto beneficioso sobre el riesgo de prevenir la ECN quirúrgica vs LF (RR: 0,45; IC 95%: 0.19-1.09, <i>p valor</i> = 0.29) → DM no ejerce un claro efecto protector, sobre los ECN-quirúrgica/grave vs LF. La leche materna, cuando está disponible, podría representar la mejor opción.	1-Solo incluido 4 ECAs, heterogéneos y solo 3 con alta evidencia estadística. 2.Solo 2 máxima puntuación escala GRADE, pero 1 de años duración intervención demasiado corta. 3.No ajuste de resultados en cuanto a otras enfermedades como posibles confusoras. 4.Falta de aleatorización en lactantes en LF y LHD dada preferencia LH. 5.Heterogeneidad intervenciones. 6.Baja calidad estudios incluidos. Posible sesgo selección de estudios.

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2019	Dempsey et al. ⁴⁵	<i>Cochrane Database of Systematic Reviews</i>	Revisión Sistemática De ECAs o Ensayos Controlados cuasi-aleatorizados	Determinar efecto de LHD de prematura vs LHD a término respecto al crecimiento (a corto y largo plazo) y desarrollo de lactantes de MBPN (<1500g).	1.Incidencia de ECN (Bell≥2) 2.Incidencia sepsis tardía. 3.Duración uso nutrición parenteral total. 4.Tiempo hasta alimentación enteral completa. 5.Intolerancia a alimentación.	Ningún estudio cumplió los criterios de inclusión. No se encontraron pruebas para apoyar o refutar el efecto de la LHD prematura en comparación con la LHD a término en relación con los resultados de crecimiento y desarrollo en los recién nacidos de muy bajo peso.	La falta de estudios identificados en la revisión original y ahora actualizados en esta revisión significa que es muy poco probable que se realice algún estudio de este tipo.
2018	Miller et al. ³⁴	<i>Nutrients</i>	Revisión Sistemática (49) y MA (40) 6 ECAs: (n=1472) 43 EOs: (n=14.950)	Revisar y comparar efectos de diferentes tipos alimentación sobre la morbilidad de ECN, sepsis tardía, ROP, DBP y neurodesarrollo en prematuros de ≤ 28 semanas y/o MBPN (≤1500g)	1.Determinar si alguna cantidad de LH fue protectora cuando lactantes también recibían LF. 2.Explorar efectos relacionados con dosis LH. 3.Determinar efectos pasteurización de la LHD sobre morbilidad.	RESULTADOS resumidos ECN y ECN grave/Qx: 1.LME vs LFE: posible ↓ ECN (RRA=4.3%, 2.5-5/100). Para ECN grave no concluyente. 2.LHM vs LFE: clara ↓ ECN (RRA=3.6%, 1.8-4.8/100). Para ECN grave no concluyente. 3. Dosis altas LH vs dosis bajas LH: clara ↓ incidencia ECN con dosis altas (RRA= 4.3%-3.8% (0.6-6.8/100). Posible ↓ ECN grave con dosis altas LH (RRA=1.8%, 0.8-2.4/100). 4. LH pasteurizada vs NO pasteurizada: Evidencia de la certeza (muy baja), inconcluyente para ECN/ECN-grave.	1.No definidas a priori categorías para una dosis “mayor” o “menor” de LH en la valoración de la relación dosis-dependiente. 2.Enfoque holístico inclusión: definición para cada resultado NO predeterminada. 3.Mayoría estudios incluidos tamaños muestrales pequeños, y de países desarrollados con UCINs modernas (poco generalizables resultados). 4.Heterogeneidad entre estudios. 5.Falta de cegamiento en 2 ECAs 6.Poco ético randomizar la lactancia materna. 7.Estudios incluidos: 14 riesgo moderado de sesgos, 3 alto riesgo sesgos.

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2017	Cacho et al. ²⁴	<i>Clinics in Perinatology</i>	Revisión Sistemática 24 estudios Prematuros	Revisar efecto LHD, LHM, y dosis de LH sobre ECN en prematuros.	No constan	<p>1.No evidencias claras de que la LHD vs LF disminuyese la incidencia de ECN.</p> <p>2.Dieta con LHE puede ser protectora frente ECN.</p> <p>3.A mayor dosis de LH, riesgo de podría ECN ↓: Concretamente >50% tomas de LH ↓ riesgo ECN en prematuros.</p>	<p>1.Muchos estudios no usan LHD-f.</p> <p>2.LHD estudiada como complemento de la LHM y no exclusiva.</p> <p>3.NO criterio diagnóstico común de ECN: inclusión de lactantes sin confirmar Bell-2 de ECN.</p> <p>4.Algunos estudios de >25 años.</p> <p>5.Heterogeneidad estudios y muestras pequeñas.Poca potencia estadística.</p> <p>6.No comparación de factores confusores en algunos estudios.</p> <p>7.Falta estandarización protocolos alimentación.</p>
2016	Corpelejein et al. ²⁶	<i>JAMA Pediatrics</i>	Ensayo Controlado Aleatorizado Paralelo Multicentro Doble ciego n=373 Prematuros MBPN<1500g	Determinar si LHD-f vs LF como complemento a LHM si esta no suficiente durante 10 primeros días vida reduce incidencia: -infecciones graves, -ECN -mortalidad. Dosis comparadas: 0%, 0,01%-50%, y >50% de LHM.	-Desarrollo de ECN, infección seria -Mortalidad	<p>1.Efecto protector estadísticamente significativo de LHD hacia ECN.</p> <p>2.LHD no se asoció con una disminución del resultado combinado de ECN, infección grave y morbilidad (p=0,37).</p> <p>3.ECN 9,3% (LHD) frente a 8,9% (LF),<i>p-valor</i>=0,99;HR ajustada = 0.98; IC-95% (0.49-1.93), <i>P valor</i> = 0.95</p> <p>4.Ingesta de LHM fue elevada: 89,1% (LHD) y 84,5% (LF).</p> <p>5.Más del 50% del total de la alimentación consistente en LHM se asoció con un menor riesgo.</p>	Bajo riesgo de sesgos <p>1.Falta enmascaramiento completo.</p> <p>2.Uso de leche NO fortificada</p> <p>3.Resultados combinados pueden enmascarar papel protector sobre ECN concretamente.</p> <p>4.Procedencia mayoría pacientes UCINs alto nivel: resultados poco generalizables.</p> <p>5.Lече fortificada con suplementos de origen bovino.</p> <p>6.Poco ética aleatorización de LHM propia.</p> <p>7.Periodo intervención corto.</p> <p>8.Hubo un 14% neonatos que no recibieron intervención acordada.</p>

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2016	O'Connor et al. ⁴⁶	JAMA	Ensayo Controlado Aleatorizado n=363, 299 supervivientes	Determinar si LHD-f vs LF, como complemento LHM mejora el neurodesarrollo de prematuros de MBPN a los 18 meses.	Determinar efectos en: -Morbilidad neonatal (ECN, ECN-grave). -Otros	1.No diferencias estadísticamente significativas lactantes (+) en el índice de mortalidad y morbilidad (LHD=43% y LF=40%), ni en el crecimiento. 2.El uso de LHD-f vs LF en prematuros-MBPN no mejoró el neurodesarrollo. 3.La LHD-f vs LF disminuye el riesgo de ECN: ECN global: DR= -4.9% (IC 95%: -9.0% a -0.9%), <i>p valor</i> = 0.02. ECN Bell≥2: DR=7.1 (IC 95%: -12.5 a -1.8), <i>p valor</i> = 0.01.	Bajo riesgo sesgos general 1.Tamaño muestral pequeño. 2.Poca potencia estadística del estudio. 3.Duración diferente de estancia hospitalaria los dos grupos. 4.Falta de ajuste en cuanto a otras patologías.
2013	Arslanoglu et al. ⁴⁴	<i>Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition</i>	Revisión Sistemática	Documentar pruebas sobre beneficios del uso del LHD para los RNP, y limitaciones de su uso.	Destacar lagunas en el conocimiento, y ofrecer recomendaciones para la práctica y sugerencias para futuras investigaciones.	1.Alimentación de RNPs con LHD se asocia con menor riesgo de ECN en comparación con la LF. 2.Existen pocos datos sobre la comparación de la alimentación con LHD-f con derivados de leche humana frente a la LF. 3.Una dieta exclusiva de LH-fortificada puede reducir aún más la incidencia de ECN, pero esto debe confirmarse. 4.Otras: LHD no fortificada se asocia a crecimiento neonatal más lento vs LF. La LHD adecuadamente manipulada y pasteurizada es microbiológicamente segura. Presencia BLH no disminuye las tasas lactancia materna al alta, pero puede disminuir el uso de fórmulas durante 1as semanas de vida.	1.No ético randomizar LHM propia. 2.Heterogeneidad estudios. 3.Estudios antiguos. 4.La LH no siempre se fortificaba. 5.Tamaños muestrales de estudios pequeños y con poca potencia estadística.

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2013	Cristofalo et al. ⁴⁷	<i>Journal of Pediatrics</i>	Ensayo Multicentro Controlado Aleatorizado n=53	Comparar la duración de la nutrición parenteral en bebés extremadamente prematuros alimentados con dietas exclusivas LF para prematuros a base de leche bovina (BOV) o de LHD-f en un ensayo aleatorio de LF frente a LH.	Valorar el crecimiento, y morbilidad según necesidad de soporte respiratorio y desarrollo de NEC en extremadamente prematuros alimentados con LHD-f vs LF.	<p>1.El peso al nacer (983 vs 996 g) y la edad gestacional (27,5 vs 27,7 semanas), en LF y LHD-f, respectivamente, fueron similares.</p> <p>2. Diferencia significativa en mediana de días de NP: 36 vs 27, en LF vs LHD-f, respectivamente (<i>p valor</i> = 0.04).</p> <p>3.La incidencia de ECN: disminuyó con LHD-f=3% (1caso) vs LF=21% (5casos), <i>p valor</i>=0.08.</p> <p>4. ECN quirúrgica fue significativamente mayor en LF=17% (4 casos) que en LHD-f=0% (0 casos), <i>P valor</i>=0,04.</p> <p><i>La incidencia de ECN en el grupo de LF fue llamativamente alta.</i></p>	<p>1.Tamaño muestral limitado.</p> <p>2.Falta enmascaramiento.</p>
2010	Sullivan et al. ⁴⁸	<i>Journal of Pediatrics</i>	Ensayo Clínico Aleatorizado Multicentro n=207 prematuros ≤ 1250g	Evaluar beneficios para salud dieta basada en LH exclusiva fortificada (LHE-f) = LHM y LHD-f vs LF-fortificada con productos lácteos bovinos (LF-f) en RNs extremadamente prematuros.	Valorar: 1.Duración de la nutrición parenteral (NP); 2.Morbilidad; 3.Crecimiento, en los diferentes grupos.	<p>La dieta LHE se asoció a una menor incidencia de ECN (6% frente a 16%; <i>p</i> = 0,02) y a una menor ECN quirúrgica (1,4% frente a 10%; <i>p</i>= 0,007). (<i>Incidencia inicial de ECN alta</i>).</p> <p><i>3 tres grupos variables similares demográficas iniciales, duración de la nutrición parenteral, tasas de sepsis de aparición tardía y crecimiento.</i></p>	Resultados con uso de leche fortificada (más beneficios), pueden diferir con los que usan leche NO fortificada.

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2009	Meinzen-Derr et al. ⁴⁹	<i>Journal of Perinatology</i>	Subanálisis de un ECA con doble ciego n=1272	Determinar mediante análisis multivariable asociación entre la ingesta de LH y el riesgo de ECN o muerte en lactantes de muy BPN.	No constan	<p>1.Lactantes estudio: 13.6% murió (n=75) o desarrolló ECN (n=98) después de 14 días.</p> <p>2.Probabilidad ECN/muerte después de 14 días se redujo un 83% (IC 95% (0,72-0,96) por cada aumento del 10% en proporción de la ingesta total de LH. Cada aumento de 100 ml kg-1 en la ingesta de LH durante primeros 14 días se asoció con menor riesgo de ECN o muerte (HR=0,87 (IC del 95%: 0,77-0,97)).</p> <p>3.Tendencia a la disminución del riesgo de ECN/muerte entre los lactantes que recibieron un 100% de LH en proporción con la ingesta enteral total (LH más LF), hallazgo no significativo (HR 0,85 [IC 95%: 0,60-1,19]).</p>	<p>1.Se agrupó conjuntamente “muerte o desarrollo de ECN” y “supervivientes o que no desarrollaron ECN conjuntamente”, sin distinguir el desarrollo de ECN con más o menos complicaciones en función de la alimentación.</p> <p>2.La variabilidad en la definición de ingesta de LH, puede subestimar la verdadera relación protectora de LH contra ECN.</p> <p>3.Las prácticas de alimentación, cuidados, varían de centro a centro, voluntad de los médicos de proporcionar alimentación enteral, la tolerancia a enteral del bebé o la intención de la madre de amamantar y tipo de alimentación enteral utilizada.</p> <p>4.Es un análisis Zario de un ECA de suplemento glutamina y no diseñado para abordar posibles efectos protectores de HM en resultados.</p>
2007	Boyd et al. ⁵⁰	<i>Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition</i>	Revisión Sistemática y MA 7 estudios: 5ECAs 2EOs	Comparar efecto de LHD vs LF en lactantes prematuros N=268	Valorar los resultados de la LHD frente a la LF en función de la muerte, desarrollo de ECN, infección y crecimiento y desarrollo del lactante.	<p>Un MA basado en 3 estudios encontró un menor riesgo de ECN en lactantes que recibieron LHD vs LF (RR= 0.21, IC95%: 0.06-0.76, <i>p</i> valor = 0.017).</p> <p>La LHD se asoció con un crecimiento más lento en el periodo postnatal temprano, pero su efecto a largo plazo no está claro.</p>	<p>1. Sólo incluidos 7 estudios y tamaño de muestra pequeño en mayoría.</p> <p>2. Estudios antiguos (>20 años).</p> <p>3. Ningún estudio examinó LHM-fortificada.</p> <p>4. Calidad metodológica de mayoría estudios deficiente en: asignación al azar, cegamiento de cuidadores y evaluadores, evaluación de factores de confusión.</p> <p>4.Heterogeneidad sustancial entre estudios: diferentes criterios de inclusión, términos de tipo de la LHD y LF utilizada, explicaría diferencias en los efectos observada.</p> <p>5. El 21% de los lactantes asignados al azar a LHD recibieron LF, puede haber diluido los efectos de la LHD en NEC.</p>

AÑO	REFERENCIA	REVISTA	TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVO PRINCIPAL	OBJETIVOS SECUNDARIOS	RESULTADOS	SESGOS
2005	Schanler et al. ⁵¹	<i>Pediatrics</i>	<p>Ensayo Controlado Aleatorizado</p> <p>n=243</p> <p>70 LHM 81 LHD LF=92</p>	Determinar efecto de LH (LHD O LHM) vs LF en Prematuros <30sems	Desarrollo de ECN y/o sepsis tardía. Dosis: >50% del total de los alimentos consistentes en LHM.	<p>1.No se encontraron diferencias en cuanto a aparición de sepsis o de ECN. Desarrollo de sepsis tardía en LF=30% vs LHM=23%.</p> <p>2.La LHD no se asoció con una menor incidencia de ECN (p=0.27) o al resultado combinado de ECN y/o sepsis (p=0.42)</p> <p>3.La dosis: >50% del total de las alimentaciones consistentes en LHM se asoció con menos episodios de pérdidas y/o ECN; el 21% de los lactantes recibieron sólo LHM.</p>	<p>1.Falta enmascaramiento</p> <p>2.Sesgo de salida incompleta: sesgo de desgaste o agotamiento.</p> <p>3.Poca potencia del estudio para discernir diferencias entre grupos por muestra pequeña.</p> <p>4.El 21% de los pacientes asignados al azar para recibir LHD fueron cambiados al grupo de LF debido a un crecimiento deficiente.</p>
2003	McGuire et al. ⁵²	<i>Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition</i>	Revisión Sistemática y MA de ECAs (4)	Determinar si alimentación con LHD vs LF reduce la incidencia de ECN en lactantes pretérmino o de BPN.	No constan	<p>1.Ningún ECAs encontró diferencias significativas en la incidencia de ECN.</p> <p>2.MA: alimentación con LHD se asoció con un RR de ECN reducido. RNs que recibieron LHD tenían 3x menos probabilidades de desarrollar ECN (RR=0.34, IC95% 0.12-0.99) y 4x menos probabilidades de tener ECN confirmada (RR=0.25, IC95% 0.06-0.98).</p>	Los ensayos no son lo suficiente grandes para comparar el crecimiento, el desarrollo, y la incidencia de resultados adversos, incluida la ECN, prematuros que LHD vs LF.

5. DISCUSIÓN

En la actualidad, la **enterocolitis necrotizante (ECN)**, continúa siendo una enfermedad potencialmente letal, con una elevada prevalencia e incidencia en las UCINs. En cierto modo, esta continua presencia viene derivada de los avances en neonatología, pues hoy en día sobreviven neonatos cada vez más prematuros, y esta prematuridad puede llevar asociado el desarrollo de ECN. Por ello encontramos de interés realizar la presente revisión de la literatura, cara a definir el papel de uno de los mejores factores protectores para evitar el desarrollo de esta patología, como es la leche humana.

Seleccionando artículos de alto nivel de evidencia como revisiones sistemáticas (RS) y meta-análisis (MA) o ensayos controlados y aleatorizados (ECAs) metodológicamente correctos, **confirmamos el efecto protector de la lactancia con leche humana** frente a fórmula artificial **en cuanto a la ECN en prematuros**. Las diferencias, estimados por Riesgo Relativo (RR), Reducción del Riesgo Absoluto (RRA), Hazard Ratio (HR) o Diferencia de riesgos (DR) varían según los trabajos analizados según puede objetivarse en la **Tabla 1**.

Las revisiones más amplias y los metaanálisis derivados que incluyen un mayor número de ensayos aleatorizados y pacientes^{1,7,12,34} pertenecen a los últimos 3 años y confirman los hallazgos de estudios de hace casi 20 años. Por ejemplo, en la RS y MA realizada por Altobelli en 2020¹ que incluye un tamaño total de la muestra de 1626 recién nacidos, se indica que hay una reducción del riesgo con el uso de leche humana respecto a la fórmula, RR = 0,62 (IC del 95%: 0,42-0,93), aunque este resultado se produce en presencia de cierta heterogeneidad estadística entre los estudios primarios analizados ($I^2 = 47,03$, $p = 0,009$). Se han de tomar los resultados con prudencia, teniendo en cuenta que una heterogeneidad, que determina la variabilidad clínica y metodológica entre los estudios analizados, inferior al 50% se considera aceptable. A su vez, los análisis de metarregresión por año de publicación, sexo masculino, peso al nacer, edad gestacional y etnia no muestran resultados estadísticamente significativos; y no se puede afirmar que estas variables influyan en la incidencia de ECN.

Al margen de estos estudios diseñados específicamente para comparar el efecto de la alimentación con leche humana frente a fórmula en el desarrollo de ECN, conclusiones similares pueden extraerse de otros trabajos, como el de Meinen-Derr y cols.⁴⁹ que realizaron un subestudio dentro de otro ensayo realizado acerca de la suplementación de la dieta parenteral con glutamina en lactantes con extremadamente BPN (<1000g). Este estudio de 2009 también arrojó la interesante hipótesis de que el **papel protector de la LH** podría ser **dosis dependiente** (afirmación que ya habían sugerido otros estudios más antiguos: Sullivan⁴⁸ y cols. y Schanler⁵¹ y cols). En este trabajo la HR para el desarrollo de ECN o muerte en los lactantes alimentados con LH se reducía un 13%, por cada aumento de la dosis de 100ml/kg en los primeros 14 días de vida [HR = 0,87 (IC del 95% 0.77-0.97)] y un incremento del 10% de la proporción de LH sobre el total (enteral + parenteral) se asoció con una disminución del RR de ECN [HR = 0.83 (IC del 95% 0.72-0.96)], aumentando el tiempo libre de enfermedad. En cuanto a los lactantes que se alimentaron exclusivamente con LH, esta parecería conferirles una protección del 100%, aunque este hallazgo no alcanzó significación estadística ($p = 0.34$) [HR = 0.85 (IC del 95% 0.60-1.19)].

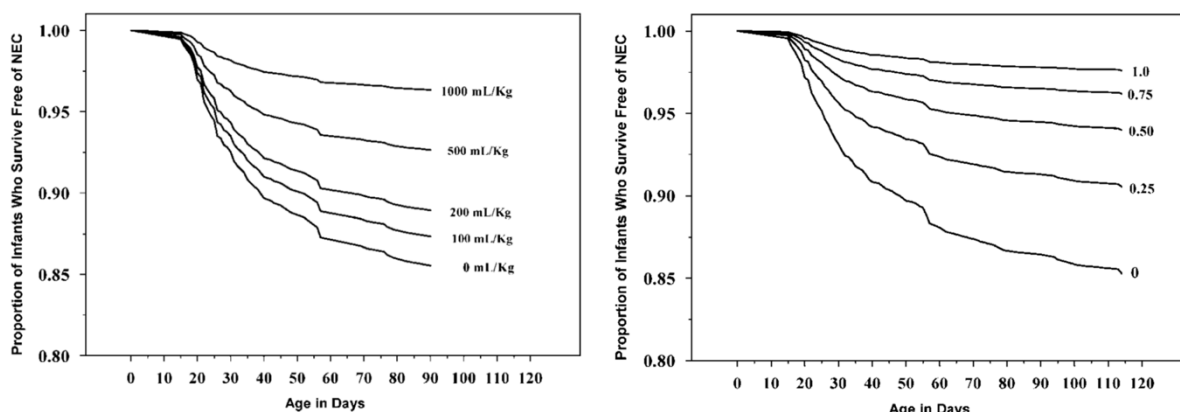


Figura 16: Curvas de supervivencia ajustadas para ECN y/o muerte en función de la cantidad de LH recibida en los primeros 14 días de vida (izquierd) y después de los 14 días (derecha). Ajustadas para peso, RCIU, raza, ductus persistente, esteroides, duración de VM etc. (Meinzen-Derr y cols.⁴⁹)

Los referidos MAs actuales, como el realizado por Zhang y cols.⁷ en 2020 o Miller y cols.³⁴ reafirman **el papel protector de la LH** dosis dependiente puesto que la incidencia de la ECN en los lactantes alimentados con LH exclusivamente era significativamente menor que la de cualquier cantidad de LF y por lo tanto de cualquier porcentaje de alimentación mixta (RR = 0,49; IC 95%: 0,34-0,71; $p < 0.05$). Además, Miller y cols.³⁴ ya habían mencionado este hecho, cuando compararon la diferencia de recibir dosis altas de LH y recibir dosis bajas de LH en 2018. Los resultados mostraron una clara reducción de la incidencia de ECN cuando los lactantes eran alimentados con dosis altas de LH (RRA= 4.3%, 0.6-6.8/100).

El efecto protector de la LH frente a la ECN no se presenta solo de forma global, sino que implica también a las **formas más graves y/o que implican la necesidad de cirugía** y su consecuente desarrollo de secuelas a largo plazo, como el desarrollo de síndrome de intestino corto. Así, un ECA multicéntrico realizado por Cristofalo y cols.⁴⁷ abordó esta cuestión, y llegó a la conclusión de que los neonatos prematuros cuya dieta se basaba en LH (en este caso fortificada con proteínas de origen exclusivamente humano) no sólo presentaban un menor RR de desarrollar ECN grave (definida como un estadio de Bell ≥ 2), sino que tampoco requerían cirugía con tanta frecuencia como aquellos cuya dieta se basaba en fórmula artificial. Además, una vez tratados, la evolución en cuanto a resultados a corto y largo plazo fue mejor.

Sullivan y cols.⁴⁸ también encontraron una asociación estadísticamente significativa entre la alimentación exclusiva con LH en RNs extremadamente prematuros y la disminución en la incidencia de ECN y desarrollo de formas graves de ECN que requiriesen cirugía, en comparación con una alimentación mixta (LHM combinada con suplementos de origen bovino). Cristofalo y cols.⁴⁷ determinaron un NNT de 6 niños alimentados con LM para evitar una cirugía por ECN.

Sin embargo, Miller y cols.³⁴ no encontraron evidencia clínica significativa de protección frente a formas graves de ECN comparando dietas de LME frente a LFE, pero sí la posible certeza de que dosis altas de LH frente a dosis bajas disminuyesen el riesgo de desarrollo ESTAS; claro que los estudios incluidos tenían tamaños muestrales limitados y su potencia estadística era baja.

En base a lo expuesto hasta ahora la recomendación de una alimentación exclusiva con leche humana en los recién nacidos más prematuros y/o de menor peso al nacimiento es la mejor alternativa para evitar complicaciones. Algunas de las revisiones sistemáticas y metaanálisis revisadas^{24,34}; de hecho, indican que los prematuros más vulnerables (especialmente aquellos con MBPN) deberían recibir prioritariamente LH, pues son el perfil más beneficiado. Esto justificaría la creación de creación de **bancos de leche donada** en caso de que la cantidad de leche materna fresca disponible para alimentar al recién nacido no sea suficiente. Esta RS también pretendió aclarar si la leche donada era equivalente a la fresca en términos de prevención del desarrollo de ECN.

El peso del efecto protector frente a ECN de la **leche donada frente a la leche humana fresca extraída** ha sido menos estudiado. Este peso podría ser menor en la leche donada por las modificaciones inducidas por los procesos del banco (pasteurización y congelación) que alteran en cierto modo la composición de la LH y podrían así disminuir sus beneficios inmunomoduladores y sobre el microbioma intestinal, que parecen relacionarse con el efecto protector de la LH en cuanto al desarrollo de ECN.

Una RS recientemente realizada por Bühner y cols.¹¹ asoció la LHD y ciertos aditivos complementarios de la LH (incluidos los probióticos de cepa múltiple), con una disminución de las tasas de desarrollo de ECN, aunque no obtuvo resultados significativos frente al desarrollo de infecciones y/o mortalidad. Resultados similares fueron obtenidos en un metaanálisis Cochrane (Quigley y cols.2019)¹², que revisó los datos de un total de 1879 recién nacidos prematuros inscritos en 12 ensayos, y encontró pruebas de que **la leche de donante, a diferencia de la fórmula, redujo significativamente las tasas de ECN**, pero no tuvo ningún impacto en las infecciones invasivas o la mortalidad.

Cristofalo y cols.⁴⁷ estudiaron el efecto protector de la leche donada empleando además un fortificante de origen exclusivamente humano y reduciendo por tanto la potencial exposición a proteínas bovina. Sus resultados demuestran el efecto protector de la leche donada frente a ECN y sus formas graves de enfermedad. Otros autores (como Silano y cols.)³³ encontraron sin embargo resultados divergentes.

En general la leche donada se ha mostrado también beneficiosa para reducir otras morbilidades del pretérmino como la displasia broncopulmonar o la ROP de forma equivalente a la leche fresca.^{8,51}

En cuanto a la **fortificación de la leche** (tanto fresca como donada) y el desarrollo de ECN, la evidencia parece demostrar que no incrementa el riesgo de ECN, pese a que habitualmente son de origen bovino, tal y como expone el estudio de Adhisivan y cols.⁴ La fortificación resulta fundamental para el correcto crecimiento y desarrollo de los lactantes prematuros, puesto que incluso la LHM propia no cumple los requisitos nutricionales necesarios. Los fortificantes de origen exclusivamente humano según lo expuesto en el estudio de Sullivan⁴⁸ podrían ser todavía una opción más segura, pero se necesita más investigación en entornos con tasas de ECN inferiores a la media (<4%) para establecer la eficacia y justificar así el elevado coste de estos fortificantes.⁸

En cuanto a las **LIMITACIONES** encontradas en esta revisión, cabe señalar que muchos estudios solo incluyeron neonatos con formas graves de enfermedad, estadios 2 y 3 de Bell, con

lo que los efectos de la alimentación en el desarrollo de formas menos graves podrían no estar bien definidos; además algunas de los estudios incluidos analizaban la ECN junto con otras morbilidades que podrían ser variables confusoras. Por otra parte, esta revisión también refleja las dificultades generales para la investigación sobre leche humana que son la incapacidad de conseguir muestras de gran tamaño en estudios controlados y aleatorizados (ECA) y la interferencia de múltiples variables en el análisis de los resultados tanto sociales como indicadores de salud. Por otra parte, en los estudios que comparaban las distintas opciones de alimentación se ha detectado gran variabilidad y falta de precisión en la asignación a los distintos grupos de análisis, por ejemplo; agrupar leche fresca y donada en una misma categoría, o incluir pacientes con lactancia mixta en el grupo de lactancia materna, aunque esta no fuese exclusiva. La aleatorización de los grupos en muchas ocasiones también se ha visto sesgada por el conflicto ético que supone randomizar la lactancia materna propia. En varios de los estudios no existe suficiente seguimiento a largo plazo. Además, esta RS sólo se ha centrado en aquellas publicaciones en las que el idioma era el inglés o el castellano. Teniendo en cuenta que también gran existe un gran número de publicaciones en portugués y chino, tal vez podrían trabajar sobre tamaños muestrales más grandes y aportar nueva información relevante.

Por lo tanto, se plantean como **LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN** que contribuyan a clarificar los beneficios de la leche humana, incluida la donada, en la prevención de ECN, estudios que incluyan un mayor número de sujetos, que controlen de forma adecuada los posibles factores de confusión y definan con claridad los grupos a comparar, incluida la metodología empleada en el banco de leche para el procesamiento de la misma en el caso de la leche donada; y profundizando en el uso de fortificantes de origen humano frente a bovino en el desarrollo de ECN.

Sin embargo, hay unas consideraciones éticas a tener en cuenta y es la dificultad de realizar estudios randomizados entre fórmula y leche humana, dado el peso de la evidencia favorable hacia la lactancia humana en cuanto al desarrollo de enfermedad en este colectivo tan vulnerable. Esta consideración no incluiría a los estudios que comparen las distintas alternativas de leche humana y sus fortificantes entre sí.

Otras líneas de investigación en la prevención de ECN que no han sido objeto de esta revisión podrían relacionarse con el momento de inicio y progresión de la nutrición enteral o el uso de probióticos-prebióticos y otros suplementos de la LH.

6. CONCLUSIONES

- 1) Existe una clara relación entre el tipo de alimentación recibida por el lactante y el riesgo de desarrollar un cuadro de Enterocolitis Necrotizante (ECN), con un beneficio claro a favor de la **lactancia materna exclusiva**.
- 2) La alimentación con **leche humana** se convierte así en un **factor protector** de primer orden para el desarrollo de ECN en recién nacidos pretérmino y **también de sus formas graves y/o de la necesidad de cirugía**.
- 3) La alimentación con leche artificial con fórmula en neonatos prematuros se asocia con un aumento de la incidencia de ECN, pudiendo ser un factor de riesgo en su desarrollo.
- 4) Este efecto protector de la lactancia materna en cuanto al desarrollo de la ECN parece ser **dosis dependiente** (incrementos de 100 ml/kg de ingesta de leche materna se relacionan con un descenso del riesgo en torno al 13%) y justifican por tanto la alimentación con LH de forma exclusiva en estos pacientes.
- 5) Al igual que la leche materna fresca extraída de la propia madre, la **leche humana de donante** está asociada con menores tasas de ECN para los bebés prematuros y/o de muy bajo peso al nacimiento, aunque la primera debe ser la primera opción nutricional para estos pacientes.
- 6) Las diferencias entre ambos tipos de alimentación con leche humana (fresca y donada) podrían estar relacionadas con una inadecuada **fortificación** (suplementación proteica y de otros nutrientes) de la leche donada y/o de las modificaciones sufridas por esta durante los procesos técnicos en los bancos de leche. Sin embargo, son necesarios más estudios que ayuden a definir el peso de las posibles diferencias entre las distintas opciones de leche humana frente al desarrollo de ECN.
- 7) Mientras tanto, y en base a los resultados obtenidos en esta revisión, cuando la leche materna propia no esté disponible, la leche humana de donante es la opción preferente de alimentación para neonatos prematuros o en niños a término con otras patologías de riesgo (asfíxia intraparto, cardiopatías) para el desarrollo de ECN y/o isquemia intestinal.
- 8) Sin embargo, no se ha identificado un perfil bien definido de neonato prematuro que se beneficie más de este carácter protector de la lactancia materna.
- 9) Los potenciales beneficios de la alimentación con leche humana en términos de salud del neonato prematuro y su **coste-efectividad** (el evitar un solo caso de ECN supone una reducción de gasto relacionada con prolongación del ingreso hospitalario, la necesidad de cirugía y/o el coste de las secuelas derivadas como el intestino corto), justifican la creación y promoción de bancos de leche en todos los entornos sanitarios. Y así garantizar que el acceso a la lactancia con leche humana a todos los prematuros de forma equitativa e igualitaria entre los distintos países y entornos sanitarios.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2020;12(5):1-13. doi:10.3390/NU12051322
2. Neu J. Necrotizing Enterocolitis: The Future. *Neonatology*. 2020;117(2):240-244. doi:10.1159/000506866
3. Johnson-Henry KC, Abrahamsson TR, Wu RY, Sherman PM. Probiotics, prebiotics, and synbiotics for the prevention of necrotizing enterocolitis. *Advances in Nutrition*. 2016;7(5):928-937. doi:10.3945/an.116.012237
4. Adhisivam B, Kohat D, Tanigasalam V, Bhat V, Plakkal N, Palanivel C. Does fortification of pasteurized donor human milk increase the incidence of necrotizing enterocolitis among preterm neonates? A randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*. 2019;32(19):3232-3237. doi:10.1080/14767058.2018.1461828
5. Nandakumar A, Pournami F, Prabhakar J, Nair PMC, Jain N. Exclusive Breast Milk vs. Hybrid Milk Feeding for Preterm Babies—A Randomized Controlled Trial Comparing Time to Full Feeds. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2020;66(1):38-45. doi:10.1093/TROPEJ/FMZ028
6. Bazacliu C, Neu J. Necrotizing Enterocolitis: Long Term Complications. *Current Pediatric Reviews*. 2019;15(2). doi:10.2174/1573396315666190312093119
7. Zhang B, Xiu W, Dai Y, Yang C. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. *Medicine*. 2020;99(37):e22166. doi:10.1097/MD.00000000000022166
8. Chetta KE, Schulz E v., Wagner CL. Outcomes improved with human milk intake in preterm and full-term infants. *Seminars in Perinatology*. 2021;45(2). doi:10.1016/j.semperi.2020.151384
9. Nolan LS, Parks OB, Good M. A review of the immunomodulating components of maternal breast milk and protection against necrotizing enterocolitis. *Nutrients*. 2020;12(1). doi:10.3390/nu12010014
10. Samuels N, van de Graaf RA, de Jonge RCJ, Reiss IKM, Vermeulen MJ. Risk factors for necrotizing enterocolitis in neonates: A systematic review of prognostic studies. *BMC Pediatrics*. 2017;17(1). doi:10.1186/s12887-017-0847-3
11. Bühner C, Fischer HS, Wellmann S. Nutritional interventions to reduce rates of infection, necrotizing enterocolitis and mortality in very preterm infants. *Pediatric Research*. 2020;87:371-377. doi:10.1038/s41390-019-0630-2
12. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019;2019(7). doi:10.1002/14651858.CD002971.pub5
13. Maffei D, Schanler RJ. Human milk is the feeding strategy to prevent necrotizing enterocolitis! *Seminars in Perinatology*. 2017;41(1):36-40. doi:10.1053/j.semperi.2016.09.016

14. Springer SC, JD, MD, MSc. *Necrotizing Enterocolitis Overview Practice Essentials Signs and Symptoms.*; 2017. Accessed July 7, 2021. <https://emedicine.medscape.com/article/977956-treatment>
15. Walsh MC, Kliegman RM. Necrotizing Enterocolitis: Treatment Based on Staging Criteria. *Pediatric Clinics of North America.* 1986;33(1). doi:10.1016/S0031-3955(16)34975-6
16. Oulego-Erroz I, Terroba-Seara S, Alonso-Quintela P, Jiménez-González A, Ardelá-Díaz E. Bedside ultrasound in the early diagnosis of necrotising enterocolitis: A strategy to improve the prognosis. *Anales de Pediatría.* 2020;93(6):411-413. doi:10.1016/j.anpedi.2020.01.016
17. Walsh V, Brown JVE, Copperthwaite BR, Oddie SJ, McGuire W. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews.* 2020;12:CD013542. doi:10.1002/14651858.CD013542.pub2
18. Li Y, Shen RL, Ayede AI, et al. Early Use of Antibiotics Is Associated with a Lower Incidence of Necrotizing Enterocolitis in Preterm, Very Low Birth Weight Infants: The NEOMUNE-NeoNutriNet Cohort Study. *Journal of Pediatrics.* 2020;227:128-134.e2. doi:10.1016/j.jpeds.2020.06.032
19. Bethell GS, Knight M, Hall NJ. Surgical necrotizing enterocolitis: Association between surgical indication, timing, and outcomes. *Journal of Pediatric Surgery.* Published online 2021. doi:10.1016/j.jpedsurg.2021.04.028
20. Hong CR, Han SM, Jaksic T. Surgical considerations for neonates with necrotizing enterocolitis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2018;23(6):420-425. doi:10.1016/j.siny.2018.08.007
21. Raval M v., Hall NJ, Pierro A, Moss RL. Evidence-based prevention and surgical treatment of necrotizing enterocolitis-A review of randomized controlled trials. *Seminars in Pediatric Surgery.* 2013;22(2):117-121. doi:10.1053/j.sempedsurg.2013.01.009
22. Sola JE, Tepas JJ, Koniaris LG. Peritoneal Drainage versus Laparotomy for Necrotizing Enterocolitis and Intestinal Perforation: A Meta-Analysis. *Journal of Surgical Research.* 2010;161(1):95-100. doi:10.1016/j.jss.2009.05.007
23. Kim W, Seo J-M. Necrotizing Enterocolitis. *New England Journal of Medicine.* 2020;383(25):2461-2461. doi:10.1056/NEJMicm2020782
24. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing Enterocolitis and Human Milk Feeding: A Systematic Review. *Clinics in Perinatology.* 2017;44(1):49-67. doi:10.1016/j.clp.2016.11.009
25. Adhisivam B, Kohat D, Tanigasalam V, Bhat V, Plakkal N, Palanivel C. Does fortification of pasteurized donor human milk increase the incidence of necrotizing enterocolitis among preterm neonates? A randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2019;32(19). doi:10.1080/14767058.2018.1461828
26. Corpeleijn WE, de Waard M, Christmann V, et al. Effect of donor milk on severe infections and mortality in very low-birth-weight infants: The early nutrition study

- randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2016;170(7):654-661. doi:10.1001/jamapediatrics.2016.0183
27. Fonseca RMS, Cupertino Milagres L, Castro Franceschini S do C, Henriques BD. The role of human milk banks in promoting maternal and infant health: a systematic review. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2021;26(1):309-318. doi:10.1590/1413-81232020261.24362018
 28. Radmacher PG, Adamkin DH. Fortification of human milk for preterm infants. *Seminars in fetal & neonatal medicine*. 2017;22(1):30-35. doi:10.1016/J.SINY.2016.08.004
 29. Seliga-Siwecka J, Chmielewska A, Jasińska K. Effect of targeted vs standard fortification of breast milk on growth and development of preterm infants (≤ 32 weeks): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020;21(1). doi:10.1186/s13063-020-04841-x
 30. Kleist SA, Knoop KA. Understanding the Elements of Maternal Protection from Systemic Bacterial Infections during Early Life. *Nutrients*. 2020;12(4). doi:10.3390/nu12041045
 31. Kantorowska A, Wei JC, Cohen RS, Lawrence RA, Gould JB, Lee HC. Impact of donor milk availability on breast milk use and necrotizing enterocolitis rates. *Pediatrics*. 2016;137(3). doi:10.1542/peds.2015-3123
 32. Zhang B, Xiu W, Dai Y, Yang C. Protective effects of different doses of human milk on neonatal necrotizing enterocolitis. Published online 2020. doi:10.1097/MD.00000000000022166
 33. Silano M, Milani GP, Fattore G, Agostoni C. Donor human milk and risk of surgical necrotizing enterocolitis: A meta-analysis. *Clinical Nutrition*. 2019;38(3). doi:10.1016/j.clnu.2018.03.004
 34. Miller J, Tonkin E, Damarell RA, et al. A systematic review and meta-analysis of human milk feeding and morbidity in very low birth weight infants. *Nutrients*. 2018;10(6). doi:10.3390/nu10060707
 35. ¿Qué es un banco de leche? Accessed August 16, 2021. <https://www.aebhlh.org/banco-de-leche/que-es-un-banco-de-leche>
 36. European Milk Bank Association. EMBA. Junta Directiva de la EMBA. Published December 2011. Accessed August 18, 2021. <https://europeanmilkbanking.com/>
 37. ¿CONOCES LOS BANCOS DE LECHE? Comité de Lactancia Materna de La Asociación Española de Pediatría. <http://www.aebhlh.org/>
 38. Demarchis A, Israel-Ballard K, Amundson Mansen K, Engmann C. Establishing an integrated human milk banking approach to strengthen newborn care. *Journal of Perinatology*. 2017;37:469-474. doi:10.1038/jp.2016.198
 39. Kunz C, Rudloff S. Compositional Analysis and Metabolism of Human Milk Oligosaccharides in Infants. In: *Nestle Nutrition Institute Workshop Series*. Vol 88. S. Karger AG; 2017:137-147. doi:10.1159/000455398

40. Perrin MT, Belfort MB, Hagadorn JI, et al. The Nutritional Composition and Energy Content of Donor Human Milk: A Systematic Review. *Advances in Nutrition*. 2020;11(4):960-970. doi:10.1093/advances/nmaa014
41. Weaver G, Bertino E, Gebauer C, et al. Recommendations for the Establishment and Operation of Human Milk Banks in Europe: A Consensus Statement From the European Milk Bank Association (EMBA). *Frontiers in Pediatrics* | www.frontiersin.org. 2019;1:53. doi:10.3389/fped.2019.00053
42. Haiden N, Ziegler EE. Human Milk Banking. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2017;69(2):8-15. doi:10.1159/000452821
43. World Health Organization. *Every Newborn : An Action Plan to End Preventable Deaths*. World Health Organization; 2014.
44. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, et al. Donor human milk for preterm infants: Current evidence and research directions. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 2013;57(4):535-542. doi:10.1097/MPG.0b013e3182a3af0a
45. Dempsey E, Miletin J. Banked preterm versus banked term human milk to promote growth and development in very low birth weight infants (Review). Published online 2019. doi:10.1002/14651858.CD007644.pub3
46. O'Connor DL, Gibbins S, Kiss A, et al. Effect of Supplemental Donor Human Milk Compared With Preterm Formula on Neurodevelopment of Very Low-Birth-Weight Infants at 18 Months A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2016;316(18):1897-1905. doi:10.1001/jama.2016.16144
47. Cristofalo EA, Schanler RJ, Blanco CL, et al. Randomized trial of exclusive human milk versus preterm formula diets in extremely premature infants. *Journal of Pediatrics*. 2013;163(6). doi:10.1016/j.jpeds.2013.07.011
48. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, et al. An Exclusively Human Milk-Based Diet Is Associated with a Lower Rate of Necrotizing Enterocolitis than a Diet of Human Milk and Bovine Milk-Based Products. *Journal of Pediatrics*. 2010;156(4). doi:10.1016/j.jpeds.2009.10.040
49. Meinen-Derr J, Poindexter B, Wrage L, Morrow AL, Stoll B, Donovan EF. Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death. *Journal of Perinatology*. 2009;29(1):57-62. doi:10.1038/jp.2008.117
50. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: Systematic review and meta-analysis. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2007;92(3). doi:10.1136/adc.2005.089490
51. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EOB. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*. 2005;116(2):400-406. doi:10.1542/peds.2004-1974
52. McGuire W, Anthony MY. Donor human milk versus formula for preventing necrotising enterocolitis in preterm infants: Systematic review. *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. 2003;88(1). doi:10.1136/fn.88.1.f11