



**Universidad Nacional de La Plata.
Facultad de Ciencias Médicas. Departamento de Posgrado.
Instituto de Desarrollo e Investigaciones Pediátricas "Dr. Fernando Viteri".
Hospital de Niños de La Plata.
Ministerio de Salud - Comisión de Investigaciones Científicas.**

**Revisión sistemática de los cambios químicos producidos
en la composición de la leche humana luego de la pasteurización Holder.
Bases para adecuar la fortificación y/o suplementación de nutrientes.**

Alumna: Lic. Mariela Soledad Tenisi

Director de tesis: Dr. Enrique Abeyá Gilardon

Co director de tesis: Dr. Gustavo Sager

RESUMEN.....	6
INTRODUCCIÓN.....	7
JUSTIFICACIÓN	8
MARCO TEÓRICO DE LA LACTANCIA Y LOS BANCOS DE LECHE HUMANA	9
Marco legal de protección de la lactancia materna.....	9
Prevalencia de lactancia materna	9
Características de la leche humana: la importancia de su composición	10
Agua y macronutrientes	10
Minerales.....	14
Elementos traza.....	15
Vitaminas.....	15
Enzimas.....	17
Hormonas	17
Prostaglandinas	17
Componentes celulares	18
Factores humorales	18
pH y osmolaridad.....	19
Leche humana pretérmino	19
Beneficios de la leche humana	20
En niños término	20
En niños pretérmino	22
En las madres.....	23
En los costos de la salud	24
En el ambiente.....	24
Los bancos de leche humana	24
Definición.....	24
Antecedentes generales	26
Situación internacional.....	26
Situación nacional.....	27
Datos de procesamiento locales	28
Funcionamiento de un Banco de Leche Humana	29
Criterios de admisión de donantes.....	29
Criterios de selección de receptores	30
Extracción y almacenamiento	30
Selección y clasificación.....	30
Pasteurización	31
Control microbiológico	31
Conformación de la RDLH.....	32
Consideraciones respecto del procesamiento de la leche humana	33
Beneficios de la leche humana pasteurizada	35

En la salud.....	35
En los índices de lactancia y uso de fórmulas.....	36
En los gastos en salud.....	36
OBJETIVO	37
HIPÓTESIS.....	37
MATERIAL Y MÉTODOS.....	37
Estrategia de búsqueda	37
Criterios de elegibilidad.....	37
Criterios de inclusión	38
Criterios de exclusión	38
Descripción de la búsqueda.....	38
Búsqueda en PubMed	38
Búsqueda en Lilacs-Bireme.....	39
Búsqueda en Scielo.....	39
Búsqueda en Trip.....	40
Búsqueda en Biblioteca Cochrane (Central).....	40
RESULTADOS	41
Descripción de los resultados por motor de búsqueda	41
Resultados obtenidos en Pubmed.....	41
Resultados obtenidos en Bireme-LiLacs	41
Resultados obtenidos en Scielo.....	41
Resultados obtenidos en Trip.....	41
Resultados obtenidos en Biblioteca Cochrane (Central)	41
Características de los estudios incluidos	42
Principales motivos de exclusión	43
Descripción de los resultados por componente	52
Energía.....	52
Macronutrientes.....	52
Minerales.....	53
Nucleótidos.....	53
Vitaminas.....	53
Hormonas	54
Enzimas.....	54
Inmunoglobulinas	55
Células	55
Citokinas	55
Factores de crecimiento	56
Marcadores de estrés oxidativo	56
Hidrocarburos.....	56

DISCUSIÓN	63
CONCLUSIÓN	65
ANÁLISIS DE SESGOS	66
PROPUESTA.....	67
ANEXOS.....	72
ACRÓNIMOS Y GLOSARIO	73
BIBLIOGRAFÍA.....	74

Resumen

Introducción: Cuando un lactante no puede recibir leche de su propia madre, la mejor alternativa es la leche humana donada, la cual debe ser pasteurizada previamente con el fin de inactivar agentes microbianos que podrían estar presentes. Actualmente, la forma más utilizada a nivel mundial es la pasteurización Holder (62,5° durante 30 minutos). Existe una gran cantidad de estudios que han investigado sus efectos en la composición de la leche humana, pero muy pocas revisiones que resuman esta información.

Objetivo: Conocer los cambios químicos producidos en la composición de la leche humana luego de la pasteurización Holder.

Material y métodos: Se realizó una búsqueda en Cochrane, Lilacs, Pubmed, Scielo y Trip Database, para estudios publicados entre los años 1980 y 2016. Dentro de los estudios incluidos, también se realizó una búsqueda dentro de sus respectivas citas bibliográficas.

Resultados: Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron para la revisión un total de 39 estudios, provenientes de los motores de búsqueda y las citas bibliográficas. Se observaron coincidencias en la disminución del contenido energético, proteínas totales, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentanoico, ácido docohexanoico, vitamina A, vitamina C, vitamina D, lactoferrina, lipasa, IgA, IgG e IgM. Existió un amplio consenso en el reporte de la disminución de lactosa, lípidos totales y lisozima. Moléculas con actividad biológica específicas tales como las citokinas y factores de crecimiento mostraron resultados discordantes. Los niveles de significancia otorgados por cada autor, en general no fueron coincidentes o similares.

Conclusión: La leche humana sometida a pasteurización presenta cambios en su composición nutricional, como así también en sus componentes inmunológicos, enzimáticos y celulares en comparación con la leche humana cruda. Este tipo de tratamiento afecta a varios componentes con diferente variabilidad, siendo dificultoso cuantificar los niveles de degradación reportados.

Introducción

La lactancia materna (LM) es una de las intervenciones de mayor impacto en la salud pública que proporciona beneficios para los niños y sus madres, pero también para la sociedad en su conjunto. Entre sus beneficios se encuentra la reducción de la morbilidad y la mortalidad infantil, el aumento del cociente de inteligencia, la mejora el rendimiento escolar y el aumento de los ingresos en la edad adulta. Se evitarían 823.000 muertes a nivel mundial si la LM se elevara a los niveles recomendados. Esto corresponde al 13,8% de las muertes de niños menores de dos años de edad. (1, 2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) (3), la Academia Americana de Pediatría (AAP) (4), la Sociedad Argentina de Pediatría (SAP) (5), la Asociación Dietética Americana (ADA) (6), el Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF) y el Ministerio de Salud de la Nación (7) consideran a la LH como el patrón de oro para la alimentación del lactante y recomiendan que sea el único alimento hasta los seis meses de edad, complementada a los seis meses con otros alimentos hasta los dos años de edad, pudiendo mantenerse todo el tiempo que madre e hijo lo deseen. La AAP (4) se diferencia en cuanto a la continuación de la lactancia, estableciendo su duración por un lapso de un año o más, o por cuanto el niño y la madre lo deseen.

La gran mayoría de las madres pueden amamantar a sus hijos, del mismo modo que la gran mayoría de los lactantes pueden ser amamantados. Sólo en circunstancias excepcionales, la LH puede considerarse inadecuada para un lactante. Tanto la OMS, la AAP y el Ministerio de Salud de la Nación, recomiendan el uso de la LH donada, es decir, aquella proveniente de un Banco de Leche Humana (BLH), como la primera alternativa cuando la leche de la propia madre no se encuentre disponible. (3, 4, 8)

Dado el amplio nivel de conocimiento científico que avala sus beneficios, en especial en aquellos niños con mayor riesgo de enfermar o morir, como son los recién nacidos prematuros, su relevancia reviste aún mayor jerarquía. En Argentina, 9 de cada 100 nacimientos son partos prematuros, pero éstos contribuyen al 74% de la mortalidad neonatal y 64% de la mortalidad infantil. Por esta razón, es que, en los últimos años, ha crecido en el mundo el interés de los equipos de salud en los BLH y nuestro país, no ha sido la excepción. Para que un niño pueda recibir leche de otra mujer que no sea su madre, la misma debe provenir de un BLH. En este sentido, y con el objetivo de evitar la transmisión potencial de agentes patógenos, la leche proveniente de un BLH debe ser sometida, entre otros procedimientos, a un tratamiento de pasteurización Holder. Se define como tal, al tratamiento térmico, a 62,5°C por 30 minutos, aplicado a la LH extraída, con el objetivo de desactivar 100% de los microorganismos patógenos y 99,99% de la microbiota saprofita. (9) Este tipo de pasteurización ofrece el mejor equilibrio entre seguridad microbiológica y preservación de componentes de la leche y es mundialmente, la técnica más aceptada y usada por los BLH. (10)

Justificación

Tal como se ha mencionado, si bien pueden hallarse una gran cantidad de investigaciones que revelan que la pasteurización Holder puede modificar las propiedades nutricionales y biológicas de la LH, existe muy poca información sobre las mismas recolectada sistemáticamente.

En este sentido, a nivel local, se cuenta sólo con un estudio que analice los efectos de la pasteurización (11) y no existen revisiones sistemáticas en relación a este tema. A nivel internacional, existen algunas revisiones (12, 13) y una gran cantidad de estudios que evalúan los cambios ocurridos sobre la composición química de la LH, pero una gran parte de los mismos analizan sólo uno o unos pocos componentes.

Dado que, si bien la toma de decisiones siempre está acompañada de algún grado de incertidumbre, se vislumbra la necesidad e importancia de contar con información sistemáticamente recolectada y revisada, que sea válida y útil frente a la toma de decisiones no solo para la práctica asistencial sino también en el ámbito de la salud pública. Por otro lado, esta puesta a disposición del conocimiento, pretende incorporar el desarrollo de los BLH como otra herramienta sanitaria de importancia que contribuya con la reducción de la morbi-mortalidad neonatal e infantil.

El hecho de contar con una revisión sobre los eventuales cambios producidos en la composición química de la LH luego de la pasteurización permite no solo evaluar la calidad remanente de la LH pasteurizada frente a la LH cruda (sin pasteurizar) sino también frente a las fórmulas artificiales, colaborando de esta manera en la mejora del manejo nutricional de sus destinatarios. Por último, esta revisión podría permitir establecer bases para generar nuevas recomendaciones para adecuar la fortificación y/o suplementación de macro y/o micronutrientes y así permitir satisfacer el requerimiento nutricional de los recién nacidos de manera óptima.

Marco teórico de la lactancia y los bancos de leche humana

Marco legal de protección de la lactancia materna

A nivel internacional, la LM se encuentra protegida por el Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna (CICSLM) (14). En Argentina, el CICSLM fue adoptado mediante la Resolución 54/97 del Ministerio de Salud de la Nación e incorporado a la Ley N°18.284 del Código Alimentario Argentino (CAA), Resolución Conjunta 97/2007 y 301/2007, de la Secretaría de Políticas, Regulación y Relaciones Sanitarias y la Secretaría de Agricultura, Ganadería, Pesca y Alimentos, respectivamente. La LM También se encuentra protegida por la Ley N° 26.873, de “*Lactancia materna: promoción y concientización pública*”. En la misma, entre otros artículos, se menciona la promoción y desarrollo de bancos de leche materna y la promoción de la provisión de leche materna a lactantes cuando circunstancias específicas así lo requieran. Otra ley nacional de importancia que protege la LM, es la Ley N°25.929 de “*Derecho de los padres e hijos durante el proceso de nacimiento*”, la cual indica que el recién nacido tiene derecho a que se facilite la LM siempre que no incida desfavorablemente en su salud.

Prevalencia de lactancia materna

A nivel nacional, según datos de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud del año 2004, un 95,4% de los niños inician su alimentación con LM (IC al 95%:94,3%-96,2%). Al asociar el inicio de la lactancia con el peso al nacer, se observan porcentajes de inicio más elevados a mayor peso de nacimiento. Entre los niños nacidos con 2500g o más, el inicio fue de 95,8% (IC al 95%: 94,7%-96,7%) mientras que, entre los niños nacidos con menos de 2000g, el inicio de la lactancia fue del 86,5% (IC al 95%:77,1%-92,5%), diferencias estadísticamente significativas. Con respecto a la edad gestacional se observaron diferencias en el inicio de la lactancia, pero no fueron estadísticamente significativas (niños nacidos con menos de 37 semanas de gestación 94,7% y niños nacidos con 37 semanas o más 95,8%). (15) Por otro lado, según los informes de la Encuesta Nacional de Lactancia Materna, se observa que en los últimos años existe una prevalencia de LM exclusiva a los 6 meses que fue en aumento (año 2007 de 28%, año 2011 de 30% y año 2015 de 35%). La LM continuada, aumentó del 61% en el año 2011 al 71% en el año 2015. (16)

Teniendo en cuenta los indicadores definidos por OMS (17), *The Lancet* realizó una revisión donde obtuvo información completa de 127 países de PMBI (países de medianos y bajos ingresos) y de 37 países de altos ingresos. Según esta revisión, la mayoría de las madres en todos los grupos de países iniciaron la lactancia materna; y sólo tres países tuvieron tasas inferiores al 80% de LM en algún momento. Las tasas de LM exclusiva aumentaron ligeramente del 24,9% en 1993 al 35,7% en 2013. La LM continuada al año, se redujo ligeramente a nivel mundial del 76% al 73,3%, debido en parte a una disminución entre el 20% más pobre de cada país y fue mayor en el África subsahariana, el sur de Asia y partes de América Latina. (2)

Características de la leche humana: la importancia de su composición

La LH es un fluido no uniforme de composición variable, producido por la glándula mamaria. Su composición es variable dentro de una misma mamada, a lo largo del día, según la edad gestacional, según los días que transcurrieron desde el nacimiento y las enfermedades con las que la madre tiene contacto. Muchos componentes tienen más de una función, no solo relacionados con la nutrición sino también con la protección contra infecciones e inmunidad, entre otros. **Ver Tabla 1 y 2.**

Las etapas de la LH se dividen en calostro, leche de transición y leche madura. Sus contenidos relativos son significativos para el recién nacido y su adaptación fisiológica a la vida extrauterina. El calostro es de color amarillento y se produce durante los primeros días después del nacimiento. Su volumen de producción varía entre 2 a 20ml por toma en los primeros 3 días. Su color se debe a su contenido de β -caroteno, y su concentración de sodio, potasio y cloro es mayor que en la leche madura. Las proteínas, vitaminas liposolubles y minerales están presentes en porcentajes mayores que la leche de transición o madura. La inmunoglobulina A secretoria y la lactoferrina están en cantidades aumentadas. El complejo de azúcares y oligosacáridos también mayores, se suman a las propiedades de protección contra infecciones en esta etapa. El contenido de grasas es el más bajo en comparación con la leche de transición y madura. La alta cantidad de proteínas y la baja cantidad de grasas son acordes a las necesidades y reservas del recién nacido. La leche de transición es la leche producida entre el calostro y la leche madura, desde los 7 a 10 días a 2 semanas posparto. La concentración de inmunoglobulinas y cantidad total de proteínas disminuye, mientras que la lactosa, la grasa y el valor calórico total, aumentan. Las vitaminas hidrosolubles aumentan y las liposolubles disminuyen. La leche madura contiene todos los nutrientes, proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas y agua en las cantidades que el bebé necesita. Se describe a continuación cada uno de sus componentes y sus principales funciones.(18)

Agua y macronutrientes

Agua

Es el principal componente. Contribuye al mecanismo de regulación de la temperatura del recién nacido ya que el 25% de la pérdida de calor se produce a partir de la evaporación del agua desde los pulmones y la piel. El requerimiento de agua de los lactantes puede ser suplido por la LH aún en climas cálidos. (18)

Tabla 1. Compartimentos y sus principales componentes en la leche madura

Compartimento		Componentes principales
Descripción	Contenido (%)	
Fase acuosa	87	Calcio, magnesio, fosfatos (PO ₄), sodio, potasio, cloro, CO ₂ , citratos, caseína. Proteínas del suero: alfa-lactoalbúmina, lactoferrina, Ig A, lisozima, albumina sérica. Lactosa y oligosacáridos. Compuestos de nitrógeno no proteico: glucosamina, urea, aminoácidos Misceláneos: vitaminas del complejo B, ácido ascórbico.
Dispersión coloidal	0,3	Caseínas: beta y kapa, Ca, PO ₄
Emulsión		
Glóbulos grasos	4,0	Triglicéridos, esteres de glicerol.
Membrana de glóbulo graso	2,0	Proteínas, fosfolípidos, colesterol, enzimas, minerales traza, vitaminas liposolubles.
Células		Macrófagos, neutrófilos, linfocitos, células epiteliales.

Fuente: Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession.

Tabla 2: Componentes funcionales de la leche humana

Función	Componente	Proceso
Función digestiva	Amilasa	Hidrólisis de polisacáridos
	Lipasa	Hidrólisis de triglicéridos
	Proteasas	Proteólisis (no verificado)
	Xantina Oxidasa	Transportador de hierro y molibdeno
	Glutación peroxidasa	Transportador de selenio
	Fosfatasa alcalina	Transportador de cinc y magnesio
Preservación de componentes de la leche	Antiproteasa	Protección de proteínas bioactivas (por ejemplo enzimas e inmunoglobulinas).
	Sulfidril Oxidasa	Mantenimiento de estructura y función de proteínas con enlaces disulfuro
Agentes anti infecciosos	Lisozima y Peroxidasa	Bactericidas
Agentes antiinflamatorios	Lipasas (lipoprotein lipasa, lipasa dependiente de sal biliar)	Liberación de ácidos grasos libres que tienen acciones antibacteriales, antivirales y antiparasitarias.
	Vitaminas A, C y E	Captación de radicales libres
	Catalasa	Degradación de peróxidos
	Glutación peroxidasa	Prevención de la peroxidación lipídica
	α1-antitripsina y α1-antiquimiotripsina	Inhibición proteasas inflamatorias
	Prostaglandina 1 y 2	Citoprotección
	Factor de crecimiento epidérmico	Promotor de la función y crecimiento intestinal
Interleukina 10	Supresión de macrófagos y células T	

Fuente: Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession.

Lípidos

Constituyen del 3 al 5% de la LH. Por su concentración, representan el segundo componente más importante, dado que aportan casi el 50% de las calorías totales. Están representados principalmente por triglicéridos (98%), fosfolípidos, glicolípidos, ácidos grasos libres y esteroides. Son fuente de ácidos grasos esenciales y vehículo de las vitaminas liposolubles, cuya absorción favorecen. Realizan un aporte balanceado de ácidos grasos $\omega 6$ y $\omega 3$, importante para lograr una síntesis equilibrada de eicosanoides. Los eicosanoides son lípidos mediadores altamente activos tanto en procesos fisiológicos como patológicos, proveyendo citoprotección y vasoactividad en la modulación de la respuesta inflamatoria.

El ácido oleico (18:1, $\omega 9$, 32,8%) y el palmítico (16:0, 22,6%) son los ácidos grasos más abundantes que los componen. El tercero en abundancia es uno de los ácidos grasos esenciales, el ácido linoleico (18:2, $\omega 6$, 13,6%). Los ácidos grasos saturados representan el 42 a 47% y los insaturados, del 53 al 58%. Los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga, que no se encuentran en la leche de vaca, son beneficiosos en la etapa de crecimiento y maduración del sistema nervioso central del bebé. (19) Una función importante del ácido linoleico y linolénico es la conversión de éstos a ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga. El ácido araquidónico (C20:4) y el docosahexanoico (C22:6) son sintetizados a partir de los ácidos linoleico y linolénico respectivamente, pero estos últimos dos deben ser obtenidos de la dieta. En este sentido, el rol de los ácidos araquidónico y docosahexanoico, es muy importante dado que son los que predominan en el cerebro y retina del neonato, cumpliendo una importante función en el desarrollo neurológico y de las funciones visuales. (19)

Dentro de la serie de ácidos grasos de la serie omega 3 (n-3), se encuentra el docosahexanoico (C22:n-3) que juega un rol en el desarrollo del tejido nervioso, cerebral y retinal. El ácido eicosapentanoico (EPA, 20:5n-3) es parte de otro grupo de la serie n-3, los eicosanoides, que comprenden dos familias: *los prostanoides* (prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos) y *los leucotrienos*. Los prostanoides son mediadores del proceso inflamatorio. Los leucotrienos son mediadores clave de la inflamación que demoran la hiper sensibilidad. Muchos estudios afirman el rol de los ácidos grasos de la serie n-3 de la dieta como protección contra la enfermedad coronaria, enfermedad inflamatoria crónica y posiblemente cáncer. (18)

Otro componente de los componentes dentro de los lípidos es el colesterol, el cual es esencial para la estructura de las membranas celulares y es requerido para el crecimiento, replicación y mantenimiento. (18)

Las grasas son también el componente más variable en la LH, variando su concentración durante una misma toma, de un pecho a otro, a lo largo del día, entre individuos diferentes y según la dieta materna. (19)

Proteínas

Las proteínas constituyen un 0,9% del contenido de la LH. (18) Dentro de la misma existen dos fracciones nitrogenadas, una correspondiente al nitrógeno proteico, que forma el 75% del nitrógeno total y otra de nitrógeno no proteico, que corresponde al restante 25% e incluye urea, creatinina, creatina, ácido úrico, aminoácidos libres y amoníaco y, en menores cantidades, poliaminas, hormonas, factores de crecimiento, nucleótidos cíclicos y oligosacáridos que contienen nitrógeno. A diferencia de la leche de vaca, la LH se caracteriza por un predominio de proteínas del suero (60%) sobre la caseína (40%). (19) Las caseínas forman micelas, que usualmente son complejos de calcio, caseinato y fosfato de calcio. Existen diferencias fisicoquímicas entre la caseína de LH y la de vaca, dado que la caseína tiene una composición de aminoácidos específica para cada especie.

Las micelas de caseína están formadas por subunidades proteicas; donde predomina la β -caseína en la leche de vaca, mientras que la α -caseína predomina en la LH. (19)

Lactoferrina

Una de las proteínas mayoritarias es la lactoferrina, que tiene la capacidad de ligar dos átomos de hierro compitiendo con algunas bacterias por el mismo, de manera que los microorganismos no disponen de él para su proliferación, ejerciendo un efecto bacteriostático, en sinergismo con la IgA secretoria. La lactoferrina se encuentra en cantidades muy elevadas en el calostro y, aunque desciende posteriormente, su presencia se mantiene a lo largo de toda la lactancia. En la leche de vaca la cantidad es diez veces inferior a la existente en la LH. (19)

Inmunoglobulinas

La leche materna es rica en inmunoglobulinas (especialmente en el calostro); la principal es la IgA secretoria, con menores cantidades de IgA monomérica, IgG e IgM. Se sintetiza en la glándula mamaria y su función es formar anticuerpos capaces de unirse a virus y bacterias, impidiendo la penetración en la mucosa intestinal. Otra función muy importante de la IgA secretoria es el bloqueo de la adhesión de patógenos al epitelio intestinal y la unión a sus toxinas. La LH presenta en su composición anticuerpos específicos contra antígenos ambientales a los que el neonato está potencialmente expuesto. La albúmina sérica sólo cumple el rol de aporte de aminoácidos. (19)

Mucina y ácido siálico

Son glicoproteínas que han mostrado inhibir la replicación del rotavirus y prevenir la gastroenteritis. Se ha observado que el rotavirus se une a la mucina formando un complejo, inhibiendo su replicación. (18)

Aminoácidos

El recién nacido y especialmente el prematuro están muy poco preparados para sintetizar fenilalanina y tirosina porque tienen bajos niveles de las enzimas específicas requeridas para sintetizarlos.

Un aminoácido abundante en la LH es la taurina, casi ausente en la leche de vaca. Este aminoácido, interviene en la conjugación de los ácidos biliares; siendo esta conjugación casi exclusiva con taurina en el recién nacido. Se considera un aminoácido esencial en los recién nacidos y niños pequeños, ya que no puede ser sintetizada y debe ser provista por la dieta. Estudios sugieren que la taurina puede actuar como un neurotransmisor o neuromodulador en el cerebro y la retina. (18)

Nucleótidos

Están presentes en la LH y casi ausentes en la leche de vaca. Se les atribuyen diversas funciones: actuarían como inmunomoduladores, como promotores de las bifidobacterias a nivel de la flora intestinal y también mejorarían la maduración y proliferación gastrointestinal. (19)

Los nucleótidos forman parte de la síntesis y metabolismo de ácidos nucleicos (ADN y ARN), son mediadores fisiológicos como el AMPc (adenosin monofosfato cíclico), productos relacionados con coenzimas (NAD, FAD, CoA) y productos relacionados con transportadores intermediarios en reacciones de síntesis (UDP, GDP, CMP). También, es bien conocido el rol de la adenosina trifosfato (ATP) proveyendo energía para las reacciones de biosíntesis. Son considerados semiesenciales para los recién nacidos. (18)

Hidratos de carbono

El carbohidrato predominante en la LH es la lactosa. Su concentración es de 6,8g/dl en la LH mientras que en la leche de vaca es de 4,9g/dl. Los carbohidratos que están presentes en la LH son: monosacáridos, oligosacáridos, glucopéptidos, glicoproteínas y pequeñas cantidades de glucosa y galactosa. Otros carbohidratos complejos están presentes libres o unidos a aminoácidos o proteínas, tales como la N-Acetilglucosamina. (18)

Lactosa

La lactosa mejora la absorción de calcio y es crítica para la prevención de raquitismo. Por otro lado, es una fuente de galactosa, siendo esencial para la producción de galactolípidos, incluyendo los cerebrósidos. Estos galactolípidos son esenciales para el desarrollo del sistema nervioso central. (19)

Oligosacáridos

Es el componente más abundante luego de la lactosa y los triglicéridos. Se encuentra en cantidades 10 veces mayores que la de la leche de vaca. Su rol fisiológico en la LH se ha limitado al mejoramiento del crecimiento de la flora bífida, promoviendo el desarrollo de bifidobacterias en el intestino, generando un PH ácido que inhibe el crecimiento de organismos patógenos, lo cual a su vez provee una protección indirecta contra infecciones gastrointestinales. Su mecanismo de acción es a través del impedimento de la adhesión de virus, bacterias y sus toxinas a las células epiteliales. (19)

Minerales

La concentración de minerales está adaptada a los requerimientos nutricionales y capacidad metabólica del niño. En comparación con los sucedáneos, la leche materna presenta alta biodisponibilidad de minerales, en especial de calcio, magnesio, hierro, cobre y zinc. El aporte total de minerales es bajo, lo que favorece el funcionamiento renal del lactante. En especial, la carga de sodio, potasio y cloruros corresponde a un tercio del contenido en la leche de vaca, lo que permite al bebé conservar el agua disponible para el cumplimiento de otras funciones como el control de la temperatura, sin eliminarla en la orina. (19)

Calcio y fósforo

Entre los nutrientes minerales se destaca el aporte de calcio y fósforo, con una relación Ca: P de 2 a 1, lo que asegura su óptima utilización. La absorción del calcio proveniente de la leche materna es de 55% contra 38% en leche de vaca. Entre sus funciones se encuentra formando parte del 99% del calcio corporal que está presente en huesos y dientes, mientras que el 1% restante se encuentra en líquidos extracelulares y membranas celulares. El fósforo es un nutriente esencial que participa en un importante número de funciones biológicas. Su concentración en la leche materna es menor que en la leche de vaca. (19)

Elementos traza

Hierro

La cantidad de hierro aportada por la LH no cubre los requerimientos del niño, sin embargo, históricamente los niños amamantados no han sido anémicos. Esto podría explicarse por la mejor biodisponibilidad que éste posee con respecto a la leche de vaca. Los niños que son amamantados exclusivamente durante seis meses no están en riesgo de anemia o de depleción de los depósitos. (18) El hierro, además de ser esencial para la producción de glóbulos rojos y el transporte de oxígeno, también interviene en el desarrollo cognitivo. (19)

Cinc

La LH posee una buena biodisponibilidad de cinc, con una absorción del 41%. Este porcentaje se reduce a 31% en el caso de las fórmulas y a 28% en el caso de la leche de vaca. (18)

El cinc es un mineral esencial para el crecimiento y desarrollo del niño. Está involucrado en el normal desarrollo del sistema inmunológico y en otros procesos fisiológicos, forma parte de algunas hormonas, además de ser cofactor de enzimas que intervienen en procesos metabólicos. (19)

Cobre y selenio

El cobre es un mineral requerido para la utilización del hierro y cofactor de enzimas involucradas en el metabolismo de la glucosa y en la síntesis de hemoglobina, tejido conectivo y fosfolípidos. (19) El selenio es considerado otro micronutriente esencial para la nutrición humana. Es un componente integral de la glutatión peroxidasa, una enzima conocida por metabolizar lipoperóxidos. (18)

Vitaminas

La leche de una madre bien nutrida presenta cantidades suficientes de vitaminas para el normal crecimiento del bebé. (19)

Vitamina A

La vitamina A interviene en el proceso de la visión y es necesaria para el crecimiento normal, la reproducción, el desarrollo fetal y la respuesta inmunológica. Su concentración en la LH es variable ya que depende de la ingesta materna. (19)

Vitamina D

La vitamina D se considera una parahormona, con funciones hematopoyéticas y propiedades inmunoreguladoras. Cumple un rol importante en la mineralización ósea al incrementar la absorción intestinal de calcio y fósforo y la reabsorción renal de calcio. (19) Sus niveles en la LH pueden llegar a variar en función de la dieta y de la exposición solar. (18)

Vitamina E

La LH posee más vitamina E que la leche de vaca. Esto resulta ventajoso en función de su capacidad antioxidante, si se tiene en cuenta la mayor cantidad de ácidos grasos polinsaturados de la LH. (19)

Vitamina K

Para prevenir la enfermedad hemorrágica del recién nacido, todos los recién nacidos deben recibir esta vitamina al momento del nacimiento, sin importar cual fuera a ser su tipo de alimentación, dado que es esencial para la síntesis de factores de la coagulación. Al nacer, es producida por la flora intestinal, pero en el caso de los recién nacidos, toma varios días para ser efectiva. Los factores de la coagulación vitamina K dependientes en niños amamantados son normales. (18)

Vitamina C (Ácido ascórbico)

La vitamina C es parte de una gran cantidad de hormonas y enzimas, como también de reacciones químicas intracelulares. Es esencial para la síntesis de colágeno. (18)

Vitamina B1 (Tiamina)

Sus niveles se incrementan con la duración de la lactancia, pero son más bajos que los de la leche de vaca. Es esencial para la prevención del beriberi y para el metabolismo de los carbohidratos (cofactor en la descarboxilación del ácido pirúvico) y para la síntesis de ácidos grasos. (18)

Vitamina B2 (Riboflavina)

Está involucrada en sistemas oxidativos intracelulares y es esencial para el crecimiento citoplasmático. (18)

Vitamina B3 (Niacina)

Es parte esencial de las coenzimas NAD (nicotin adenin dinucleósido) y NADP (nicotin adenin dinucleósido fosfato,) y de mecanismos de la respiración intracelular. (18)

Vitamina B6 (Piridoxina)

Forma parte de algunas enzimas involucradas en el metabolismo del tejido nervioso. La provisión de vitamina B6 es vital para la síntesis del ácido dextrirribunocleico (ADN), que es necesario para la formación de cerebrósidos en la mielinización del sistema nervioso. La acumulación de los depósitos de vitamina B6 durante el embarazo es significativa para el mantenimiento de la adecuación de los lactantes durante los primeros meses de la lactancia. (18)

Vitamina B5 (Acido Pantoténico)

Es parte de la coenzima A, la cual con el ácido acético forma Acetil-CoA, principal intermediario del metabolismo. (18)

Vitamina B9 (Ácido Fólico)

Es esencial para la eritropoyesis. Sus valores se incrementan a medida que la lactancia progresa e incluso se mantienen, aunque los depósitos maternos comiencen a deplecionarse. (18)

Vitamina B12 (Cianocobalamina)

Madres bien nutridas o con dietas balanceadas tienen cantidades adecuadas de vitamina B12 para sus hijos. Posee funciones de transmetilación. Esta vitamina, también afecta el metabolismo del ácido fólico. La anemia megaloblástica es un síntoma común de su deficiencia. (18)

Enzimas

Existen en la LH más de 20 enzimas activas. Se mencionan algunas de ellas, cuya función es más conocida.

Amilasa

Es la principal enzima para la digestión de los polisacáridos. Una gran cantidad de actividad de amilasa permanece estable aún en el duodeno. (18)

Lipasas

Las lipasas de la LH juegan un rol activo en la creación de una emulsión, volviendo a la LH más digerible y facilitando la digestión de los TAG. La actividad lipolítica de la lipasa de LH es similar a la de la lipasa pancreática, hidrolizando TAG y formando ácidos grasos libres y glicerol. (18)

Lisozima

Posee un factor antimicrobiano no específico que cataliza la hidrólisis de la unión β 1-4 entre N-acetilglucosamina y N-acetilmurámico en la pared bacteriana. Es bacteriolítica para *Enterobacteriaceae* y bacterias gram positivas y se considera que juega un rol significativo en el desarrollo de la flora intestinal. También hidroliza mucopolisacáridos. Es secretada por neutrófilos y algunos macrófagos. Es antigénica y serológicamente diferente de la proveniente de la leche de vaca. Su contenido es 3.000 veces mayor y su actividad es 100 veces mayor, que en la leche de vaca. (18) **Ver Tabla 3**

Hormonas

Hormonas proteicas como la Tetrayodotironina (T4), Triyodotironina (T3), prolactina, y hormonas esteroideas tales como gestágenos, estrógenos, corticoides, andrógenos y péptidos opiáceos, pueden ser detectados en la LH. También pueden hallarse péptidos con actividad hormonal, tales como la eritropoyetina, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), Insulina, factor símil insulina tipo 1 (IGF-1), factor de crecimiento nervioso (NGF), factor de crecimiento α (TGF- α), gastrina, péptido inhibidor gástrico (GIP), péptido regulador gástrico (PRG), neurotensina, péptido metionina histidina (PHM) y péptido YY (PYY). (18)

Prostaglandinas

Varias investigaciones que midieron sus valores en calostro, leche de transición y leche madura, mostraron que los niveles de ciertas prostaglandinas estaban presentes en la leche materna en más de 100 veces que las concentraciones del plasma del adulto. Entre sus efectos, se encuentran la vasodilatación, estimulación del músculo liso intestinal, estimulación uterina, agregación plaquetaria y antagonismo de las hormonas que influyen el metabolismo lipídico. (18)

Factor de crecimiento epidérmico

Entre sus efectos que se han verificado se encuentra el incremento del crecimiento y maduración del epitelio pulmonar fetal, estimulación de la actividad de ornitina descarboxilasa y síntesis de ADN en el tracto digestivo y aceleración de la cicatrización del daño del epitelio de la córnea. (18)

Componentes celulares

Dentro de este grupo se incluyen los macrófagos, linfocitos, neutrófilos y células epiteliales, llegando a un total de $4.000/\text{mm}^3$. De los leucocitos que se observan, el 90% pertenece a macrófagos y los linfocitos abarcan un 5-10% aproximadamente. En el calostro un 50% y en la leche madura más de un 80% son linfocitos T. Dentro de estos componentes los macrófagos realizan fagocitosis de microorganismos (fungi y bacterias), producción de factores del complemento C3 y C4 y secreción de lisozima y lactoferrina. Otro componente presente son las células polimormonucleares (PMN). Tanto los linfocitos T como los B, también están presentes en la LH madura y calostro. (18)

Factores humorales

Dentro de los factores humorales de la LH se encuentran las inmunoglobulinas, el llamado "*factor bífido*", los factores C3 y C4 del complemento, los carbohidratos conjugados como los gangliósidos y las citokinas.

Interleukinas

Las interleukinas (ILs) son consideradas un subgrupo de las citokinas. Aunque muchos de sus efectos son sobre la activación y diferenciación de los linfocitos, se sabe que también que las ILs actúan sobre y son producidas por una gran variedad de células. Se han identificado en la LH una gran variedad de citokinas tales como IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α , G-CSF, M-CSF, Interferón γ , EGF, TGF- α y TGF- β 2.

Tabla 3: Resumen factores antibacteriales y mecanismo de acción en la leche humana.

Factor	Mecanismo propuesto de acción	Organismos afectados
Factor bífido	Inhibición de la replicación de ciertas bacterias en el tracto gastrointestinal a causa de la proliferación de lactobacillus	Enterobacteriaceae, incluyendo shigellae, salmonellae y <i>E. coli</i>
Factores del complemento	Opsonización, quimiotactismo y actividad bacteriológica	<i>E. coli</i>
Lisozima	Con IgA, peróxido o ascorbato, causa lisis de las bacterias	<i>E. coli</i> Salmonellae
Lactoferrina	Unión a hierro	<i>E. coli</i> <i>Candida albicans</i>
Lactoperoxidasa	Oxidación de bacterias	<i>E. coli</i> <i>Salmonella typhimurium</i>
Glicoproteínas	Inhibición de la adherencia bacteriana	<i>Vibrio cholerae</i>
Gangliósidos	Interferencia del acoplamiento de enteroxinas	Enterotoxinas <i>E. coli</i> y <i>V. cholerae</i>
Células (macrófagos, leucocitos polimorfonucleares, linfocitos T y B)	Por fagocitosis y/o síntesis de linfocitos	<i>E. coli</i> , <i>S. Auerus</i> , <i>S. enteritidis</i> y <i>C. albicans</i>

Fuente: Adaptado de Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession.

pH y osmolaridad

El pH de la LH oscila entre 6,7 a 7,4. La osmolaridad de la LH se aproxima a la del suero, siendo de 286 mosml/kg mientras que la de leche de vaca es mucho mayor, de 350 mosml/kg. La carga renal de solutos de la LH es considerablemente más baja que la de la leche de vaca. (18)

Leche humana pretérmino

La leche de una madre que da a luz antes de las 37 semanas de gestación, leche prematura, tiene más proteína, mayores niveles de algunos minerales como hierro y más propiedades inmunes que la leche madura, haciéndola más conveniente para las necesidades de un bebé prematuro. **Ver tabla 4 (20)**

Tabla 4: Composición de la leche pretérmino transicional y madura; término madura y calostro.

Nutriente (c/100ml)	Pretérmino transicional (6-10 días)	Pretérmino madura (22-30 días)	Término madura (>30 días)	Calostro (1-5 días)
Macronutrientes				
Proteínas totales (g)	1,9	1.5	1.2	2.3
Energía (Kcal)	66	69	64	58
Grasas (g)	3,4	3.6	3.4	2.9
Carbohidratos	6,3	6.7	6.7	5.3
Minerales				
Calcio (mmol)	0,8	0.7	0.6	0.5
Fósforo (mmol)	0,4	0.3	0.4	0.4
Magnesio (mmol)	0,1	0.1	0.1	0.1
Sodio (mmol)	1,1	0.8	0.9	2.0
Cloro (mmol)	2,1	1.4	1.2	2.5
Potasio (mmol)	1,3	1.2	1.3	1.8
Elementos traza				
Hierro (mg)	2,3	2.2	2.2	0.0004
Cinc (µg)	5,8	3.3	1.5	0.0005
Cobre (µmol)	0,9	0.8	0.3	0.004
Manganeso (mmol)	0,6	0.7	0.3	-
Yodo (µmol)	-	0.1	-	0.0011
Vitaminas				
Vitamina A (UI)	50	50	60	296
Vitamina D (UI)	4.0	4.0	-	-
Vitamina E (mg)	0,2	0.2	0.2	1.2
Vitamina K (µg)	0,07	0.07	0.1	0.2
Folato (mg)	33	33	1,8	-

Fuente: Adaptado de Tudehope D. J *Pediatr* 2013; y Lawrence R. *Lactancia materna, una guía para la profesión médica*, 2007.

Beneficios de la leche humana

En la actualidad, existe una amplia bibliografía sobre los beneficios de la lactancia materna. A continuación, se detallan los principales.

En niños término

Infecciones respiratorias y otitis media

El riesgo de hospitalización por infecciones respiratorias bajas se reduce entre un 30% a un 72% durante el primer año, en niños amamantados. La protección a causa de infecciones respiratorias. Impediría un 57% de los ingresos hospitalarios debidos a estos trastornos. (2, 4) El riesgo de padecer otitis media en niños amamantados más de 3 meses, se reduce en un 50%. (4)

Infecciones del tracto digestivo

Algo de LM se asoció con una reducción del 64% de la incidencia de infecciones no específicas del tracto gastrointestinal. (4)

Enterocolitis necrotizante

Un meta análisis de cuatro ensayos clínicos realizados entre los años 1983 y 2005, llegaron a la conclusión que la lactancia se asocia con una reducción significativa del 58% en la incidencia de esta patología. Otro estudio más reciente realizado en niños pretérmino con LM exclusiva comparados con otro grupo alimentado con LH suplementada con fórmula, demostró una reducción en NEC del 77% en aquellos que eran amamantados exclusivamente.(4)

Diarreas

Alrededor de la mitad de todos los episodios de diarrea pueden evitarse mediante la lactancia materna. La protección contra los ingresos hospitalarios debidos a estos trastornos es aún mayor, donde la LM podría impedir el 72% de los mismos. (2)

Muerte súbita y mortalidad infantil

La LM muestra un evidente efecto protector, ya que los infantes amamantados exclusivamente sólo tenían el 12% del riesgo de muerte que los que no estaban siendo amamantados. Un meta análisis de seis estudios de alta calidad mostró que la LM en algún momento estaba asociada con una reducción del 36% (IC 95% 19-49) en la muerte súbita del infante. (2)

Alergias

Existe un efecto protector de la lactancia cuya duración oscila entre tres a cuatro meses, en la reducción de la incidencia de asma, dermatitis atópica y eczema en poblaciones de bajo riesgo. (4)

Enfermedad celiaca

Se observó una reducción de un 52% en el riesgo de desarrollar esta enfermedad mientras el niño esté amamantado al momento de la exposición al gluten. (4)

Enfermedad inflamatoria intestinal

La LM se asoció con un 31% de reducción del riesgo de desarrollar esta enfermedad. (4)

Maloclusión dental

Con base en 49 estudios realizados en su mayoría en países de medianos y bajos ingresos, se observó que la LM estaba asociada con una reducción del 68% (IC 95% 60-75) de las maloclusiones dentales.(2)

Obesidad

Aunque existen diversos y complejos factores que intervienen en los estudios de obesidad, se estima que hay una reducción de entre 15% a 30% en las tasas de obesidad en adolescentes y adultos que fueron amamantados en su infancia, comparados con aquellos que no lo fueron. La duración de la lactancia también se relacionó inversamente con el riesgo de tener sobrepeso. Cada mes adicional de lactancia, se asoció con una disminución de un 4% en el riesgo. (4) Otro análisis, con una base de 113 estudios, los períodos de lactancia más largos se asociaron con una reducción del 26% (IC 95%, 22-30) en las probabilidades de tener sobrepeso u obesidad. (2)

Diabetes

Hasta un 30% de reducción en la incidencia de diabetes tipo 1 es reportada en niños que fueron amamantados exclusivamente al menos hasta tres meses, evitando así la exposición a la proteína de leche de vaca. Esto ha sido postulado como el mecanismo putativo en el desarrollo de diabetes tipo 1 en niños expuestos a la β -lactoglobulina de la leche de vaca, que simula una reacción cruzada mediada por inmunidad con células β pancreáticas. En cuanto a la incidencia de la diabetes tipo 2, se observó una reducción de la incidencia de entre un 35% al 40%. (2, 4)

Hipertensión arterial

Un meta análisis realizado para la presión sanguínea sistólica (43 estudios), diastólica (38 estudios) y el colesterol total (46 estudios) no mostró indicios de efectos protectores de la lactancia materna.(2)

Leucemia infantil y linfoma

Se observó una reducción del 20% en el riesgo de leucemia linfocítica aguda y un 15% en el riesgo de leucemia mieloide aguda en niños amamantados durante 6 meses o más. (4)

Un meta análisis de 18 estudios sugiere que la LM se asocia con una reducción del 19% (IC del 95% 11-27) en la incidencia de la leucemia infantil.(2)

Neurodesarrollo

Se han encontrado puntajes de inteligencia y calificaciones más altas más altos en niños que fueron amamantados exclusivamente por tres meses o más. Efectos significativamente positivos se observan a largo plazo en el neurodesarrollo de niños pretérmino, población más susceptible al riesgo de efectos adversos en el neurodesarrollo. (2, 4)

Vinculo

La práctica de la lactancia materna promueve lazos emocionales entre la madre y el bebé, que podrían proporcionar un apego seguro en niños con lactancia materna predominante durante seis meses o más.

En niños pretérmino

Los niños término alimentados con LH reciben beneficios nutricionales, gastrointestinales, e inmunológicos, entre otros, que impactan a largo plazo en el crecimiento y desarrollo. Estos beneficios son también probablemente aplicables a prematuros, aunque hay menos información disponible para esta población. (21) A continuación, se describen algunos de los mismos.

Tracto gastrointestinal

En aquellos niños prematuros que son alimentados con LH se observa un rápido vaciado gástrico, mejorando la motilidad. También se observa que se toleran mayores cantidades de alimentación enteral y de manera más rápida, requiriendo menor nutrición parenteral que los alimentados con fórmula. Por otro lado, los niños prematuros tienen menor actividad de lipasa lingual y pancreática y menor cantidad de bilis, por lo tanto, menor absorción de grasas y más cantidad de esteatorreas que los niños término. La provisión de LH, incrementa esa absorción, porque contiene enzimas, incluyendo la lipasa que mejora la lipólisis intestinal. Adicionalmente, la LH contiene hormonas, péptidos, aminoácidos, nucleótidos, factores de crecimiento e inhibidores de citocinas

proinflamatorias que mejoran la maduración de la mucosa y protegen al niño prematuro de proteínas extrañas. (21)

Varios estudios aleatorizados controlados que compararon la alimentación con LH versus fórmula en prematuros, reportan una disminución en la intolerancia gastrointestinal transitoria y enterocolitis necrotizante en aquellos alimentados con LH. (21)

La colonización del tracto gastrointestinal comienza inmediatamente luego del nacimiento y está bien establecida en unos pocos días. Bifidobacterias y Lactobacilus predominan en niños alimentados con LH, mientras que Coliformes, Enterocci, y Bacteroides spp predominan en los niños alimentados con fórmula. Los prematuros son susceptibles a una anormal colonización intestinal a causa de la alimentación con fórmulas artificiales y a que, además suelen encontrarse expuestos a antibióticos de amplio espectro y microorganismos endémicos dentro de las unidades de cuidado intensivo neonatal.(21)

Enfermedades infecciosas y enterocolitis necrotizante

Los niños prematuros alimentados con LH han mostrado una menor incidencia del comienzo de sepsis, infección del tracto urinario, diarreas e infecciones respiratorias de las vías superiores que los alimentados con fórmula. Además, los alimentados con LH de su propia madre muestran menor tasa de enterocolitis necrotizante, diarrea, infección del tracto urinario que los alimentados con fórmulas. (21)

Neurodesarrollo

Varios estudios, indican el efecto positivo en resultados de neurodesarrollo de los niños prematuros con bajo peso al nacer alimentados con LH. En un meta análisis, los niños alimentados con LH fueron asociados con coeficiente intelectual más altos que niños alimentados con fórmula.(21)

Otros beneficios

La alimentación con LH ha mostrado una disminución de la incidencia y severidad de la retinopatía del prematuro comparada con la alimentación con fórmulas.

Por otro lado, cuando los niños se encuentran internados, la habilidad de proveer LH extraída puede ser un importante beneficio psicológico para una madre que es capaz de proveer poco o ningún cuidado por ella misma. (21)

En las madres

Espaciamiento de los embarazos

El aumento de la lactancia materna, y especialmente la LM exclusiva, se asocia con períodos más largos de amenorrea y por lo tanto mayor probabilidad de espaciamiento de los embarazos. (2)

Cáncer de mama y ovario

Existe evidencia de una sólida asociación inversa entre la LM y el cáncer de mama. Cada incremento de 12 meses en periodo de lactancia se asoció con una reducción del 4,3% (IC 95% 2.9-6.8) en la incidencia de cáncer de mama invasivo. (2)

Un meta análisis de 41 estudios sobre la LM y cáncer de ovario muestra una reducción del 30% asociada con períodos largos de LM (IC 95% 25-36). (2)

Osteoporosis

No se encontraron pruebas de una asociación entre la LM y la densidad mineral ósea. (2)

Recuperación del peso preconcepcional

Según la primera serie de *The Lancet* sobre LM de, el rol del amamantamiento sobre el cambio de peso después del parto es incierto. (2)

En los costos de la salud

Se realizó una estimación en cuatro países sobre los costos de tratamiento de cinco enfermedades infecciosas comunes en la infancia si los índices de LM exclusiva y continuada tuvieran un incremento del 10% con respecto a los niveles actuales o si se lograra una cobertura del 90%. Esta estimación incluyó las enfermedades más comunes sobre las que la LM tiene considerables efectos protectores (otitis media, diarrea, enterocolitis necrotizante y neumonía). Aun siendo estimaciones conservadoras, esta investigación dio como resultado que un aumento de 10% en la LM exclusiva hasta los 6 meses o la continuación de la LM hasta el año o los dos años, se traduciría en la reducción de los costos de tratamiento de enfermedades de la infancia de al menos \$312 millones en Estados Unidos, \$7,8 millones en el Reino Unido, \$30 millones en zonas urbanas de China, y \$ 1,8 millones en el Brasil (todos los valores en US \$ de 2012). (22)

En el ambiente

Aunque todavía no se pueden cuantificar en términos monetarios, también hay costos ambientales asociados con no amamantar. La leche materna es ambientalmente segura, producida y entregada al consumidor sin contaminación, sin embalaje innecesario o residuos. Se estima que, para producir tan sólo 1 kg de leche en polvo sustituto de la leche materna se necesitan más de 4.000 litros de agua a lo largo del proceso de producción. (22)

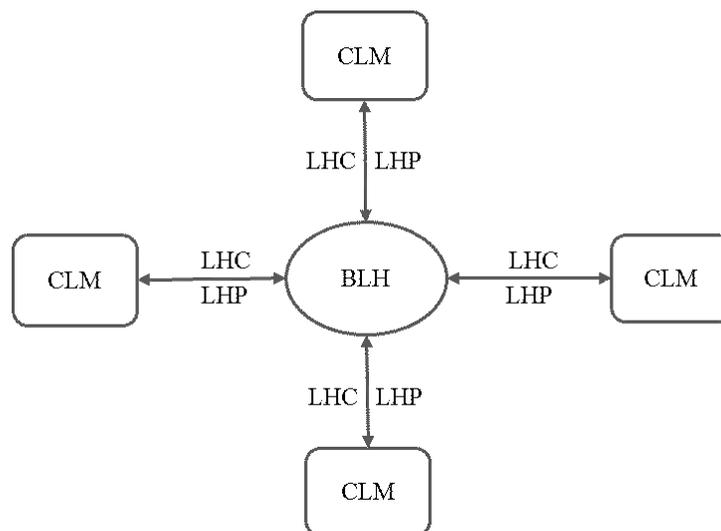
Los bancos de leche humana

Definición

Según las directrices nacionales, se define como un BLH a “aquel centro especializado responsable del procesamiento, control de calidad, pasteurización y distribución de la LH donada”. La expresión “Banco de Leche Humana” es equivalente al término “Banco de Leche Materna”. Según este marco regulatorio, para poder instalar un BLH en nuestro país es requisito ser una institución de salud con nivel de complejidad categoría IIIB y; poseer una acreditación como Hospital Amigo de la Madre y el Niño (HAMN) vigente o encontrarse en proceso de acreditación y; trabajar dentro de una Red de Donación de Leche Humana (RDLH). Una RDLH, es una red definida entre maternidades que poseen Centros de Lactancia Materna (CLM) y son cercanas a un BLH. De esta manera, existen CLM que aseguran la provisión de LH los cuales, a su vez, serán beneficiarios de la leche procesada en los BLH. (23) **Ver esquema N° 1.**

Un CLM es un ámbito especializado dentro de una institución con internación neonatal y/o pediátrica, responsable de la promoción, protección y apoyo a la LM que asegura los medios y el apoyo necesarios para que las madres de los niños allí internados puedan extraerse leche y que la misma sea administrada a sus propios hijos. (23)

Esquema N° 1: Esquema de flujo de la leche humana en una RDLH.



Fuente: Directrices de Organización y Funcionamiento de los Bancos de Leche Humana en Establecimientos Asistenciales. Ministerio de Salud de la Nación. 2015.

BLH: Banco de Leche Humana. CLM: Centro de Lactancia Materna. LHC: LH cruda. LHP: LH pasteurizada.

La mejor forma de proveer LH a un niño internado (que no puede ser amamantado al pecho directamente) es a través de un CLM, ya que, de esta manera, el niño recibirá exclusivamente leche de su propia madre. (8) En este sentido, un estudio realizado por *Montjoux-Régis et al.*, encontró que existió una significativa mejor ganancia de peso en niños que eran alimentados a partir de leche de sus propias madres comparado con aquellos que eran alimentados con LH donada, sin diferencias en la cantidad de eventos infecciosos. (24)

Siempre que se disponga de todas las alternativas mencionadas (CLM y BLH) el orden de criterio establecido en nuestro país para la alimentación de niños internados en unidades de cuidado intensivo neonatal o pediátrica, es: (8)

1. Leche de la propia madre (fortificada en el caso de los prematuros)
2. Leche de la propia madre y LH pasteurizada fortificada
3. Leche de la propia madre y fórmula artificial
4. Fórmula artificial

En relación a lo anteriormente mencionado, a pesar de que la leche de la propia madre es el alimento ideal para el niño internado, esto no siempre es posible y las madres de los niños prematuros a menudo son incapaces de proveer una suficiente cantidad de leche, por lo cual, si bien es una estrategia importante, en ciertos casos necesita ser complementada por la presencia de un BLH, en tanto la madre logre una producción adecuada. Una investigación realizada por *Schanler et al.*,

mostró que solo el 27% de las madres eran capaces de proveer suficiente cantidad de leche a sus propios hijos. (25)

Antecedentes generales

Antes del siglo XX, cuando las madres eran incapaces de proveer leche a sus propios hijos, otras mujeres, llamadas “nodrizas” eran las encargadas de alimentarlos. Luego, a principios de este mismo siglo, esto se fue volviendo más dificultoso y la alimentación artificial tenía serias limitaciones. Debido a estas dificultades, comenzó a consultarse a mujeres lactantes si concedían dar un extra de su extracción de leche para ser administrada a niños prematuros o enfermos. Con la mejora de la tecnología y los procedimientos de higiene, la idea de recolectar LH desarrolló un sofisticado sistema de bancos de leche. El primer banco de leche data del año 1909, en Viena (Austria), el segundo tuvo lugar en 1919 en Boston (Estados Unidos) y el tercero en Alemania. Todo esto siguió de esta manera hasta la década de 1980, cuando los bancos de leche cerraron a causa del miedo de transmisión del VIH. Hoy en día, con los actuales protocolos de admisión, las pruebas serológicas y control de procesos, la seguridad de la donación de la LH puede ser garantizada. (26)

Situación internacional

Hoy en día existen 4 grandes grupos de redes de BLH en el mundo. Cada una de ellas elaboró recomendaciones regionales para los BLH bajo su influencia. Una de ellas es la Red Ibero Americana de Bancos de Leche Humana (Iber BLH) la cual se rige principalmente bajo las “Normas Técnicas Red BLH-BR para Bancos de Leche Humana”, elaboradas en Brasil. En América del Norte, existe la red llamada Human Milk Bank Association North América (HMBANA), que elaboró las “Guidelines for the Establishment and Operation of a Donor Human Milk Bank”. En Europa, se conformó la European Milk Bank Association (EMBA), a su vez dentro de la misma región se distinguen la Associazione Italiana Banche del Latte Umano Donato (AIBLUD), que elaboró el documento “Guidelines for the establishment and operation of a donor human milk bank” y la United Kingdom Association for Milk Banking (UKAMB) la cual, en colaboración con el National Institute for Health and Care Excellence elaboró la guía “Clinical Guideline. Donor breast milk banks: the operation of donor milk bank service”. Por último, existe también la Human Milk Banking Association of South Africa (HMBASA), la cual elaboró el documento “Guidelines for the Establishment and Operation of Human Milk Banks in Kwazulunatal”.(9, 10, 23, 27, 28)

La “Red Iberoamericana de Bancos de Leche Humana” está compuesta por Argentina, Brasil, Bolivia, Colombia, Costa Rica, Cuba, Chile, Republica Dominicana, Ecuador, El Salvador, Guatemala, Honduras, México, Nicaragua, Honduras, Uruguay y Venezuela. Actualmente esta red, se denomina “Red Global de Bancos de Leche” y se incluyen en ella España, Portugal, Angola, Mozambique y Cabo Verde.

La “Human Milk Bank Association North America” está compuesta por Canadá y Estados Unidos. La “European Milk Banking Assosiation” está compuesta por Alemania, Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Dinamarca, Estonia, Eslovaquia, Eslovenia, España, Finlandia, Francia, Grecia, Holanda, Hungría, Italia, Lituania, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Rusia, Serbia, Suecia, Suiza, Reino Unido, República Checa y Turquía.

En África, además de los bancos bajo la red de Human Milk Banking Association of South África también hay BLH en Angola, Cabo Verde y Mozambique.

Situación nacional

Uno de los primeros antecedentes relacionados con la donación de LH y los BLH, data del año 1938, cuando por Decreto del Poder Ejecutivo de la Nación se crea el Instituto Nacional de Nutrición, con la dirección del Dr. Profesor Pedro Escudero. En este Instituto se instaló un hospital de día con un sector denominado “*Ginegaladosia*” (neologismo que significa "sitio donde se entrega la leche de mujer"), lugar donde se recolectaba leche materna. El objetivo de su creación fue lograr que todos los lactantes reciban LH a pesar de que sus madres no puedan amamantarlos.(29)

La instalación de los BLH en nuestro país es bastante reciente. Hasta no hace mucho tiempo, los BLH locales, trabajaban exclusivamente bajo las recomendaciones técnicas de Brasil, país pionero en la región de esta experiencia. Brasil, ha transmitido su experiencia no nuestro país, sino también a muchos otros países de la región. Uno de los primeros pasos hacia el crecimiento y desarrollo de esta iniciativa fue en el año 2006, cuando se dictó en la Sociedad Argentina de Pediatría, el primer curso de capacitación en BLH. A partir de dicha capacitación tomaron fuerza los proyectos de instalación del Hospital San Martín (La Plata) y del Hospital Materno Infantil Ramón Sardá; que posteriormente fueron emulados por otros cuatro hospitales.

En el año 2007, el Ministerio de Salud de Brasil y el Ministerio de Salud de Argentina firmaron un Convenio de Cooperación Bilateral para fortalecer el desarrollo de esta iniciativa en nuestro país. A partir de ese convenio, el Ministerio de Salud de la Nación se involucró en la temática desde el rol que le compete en el escenario de la salud pública brindando herramientas para el avance. En este sentido, tal como se mencionó anteriormente se desarrolló el primer Convenio de Cooperación Bilateral, entre el año 2007 y el año 2010.

En el año 2010, se conformó la Comisión Técnica Asesora en Bancos de Leche Materna (Res. 2208/2010), conformada por los representantes de los diferentes BLH, representantes del Instituto Nacional de Alimentos (INAL) dependiente de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y representantes del Instituto Nacional de Tecnología Industrial (INTI).

En el año 2011, (Res.1930/2011) se incorporó al ordenamiento jurídico nacional la Resolución GMC N° 9/11 “Prohibición de la Comercialización de la LH en los Estados Partes”, mediante la cual se estableció la prohibición de la comercialización de la LH , sus subproductos y/o derivados (Art. 1), la donación sólo en forma voluntaria, no pudiendo bajo ningún concepto percibirse a cambio remuneración o incentivo alguno (Art. 2) y que la donación deberá realizarse únicamente a los bancos de LH y/o centros de recolección habilitados (Art. 3).

En el año 2014, finalizó la redacción del reglamento técnico denominado “Requisitos de Buenas Prácticas para la Organización y el Funcionamiento de los Bancos de Leche Humana y Centros de Recolección de Leche Humana” de los estados parte del Mercosur. Este documento fue realizado y consensado por el Grupo de Trabajo de Bancos de Leche Humana integrado por Brasil, Uruguay, Argentina y Venezuela en el marco de la XLII Reunión Ordinaria del SGT N°11 “Salud/Comisión de Servicios Atención a la Salud del MERCOSUR. El mismo fue finalmente aprobado en el año 2016 e incorporado al ordenamiento jurídico nacional bajo la Resolución GMC N° 18/16.

Finalmente, en el año 2015, fueron aprobadas las “Directrices de Organización y Funcionamiento de los Bancos de Leche Humana en Establecimientos Asistenciales” (Res. 270/2015), elaboradas

por la Comisión Técnica Asesora en Bancos de Leche Materna, cuya coordinación estuvo a cargo del Ministerio de Salud de la Nación. Dado que aún no existe un documento normativo a nivel nacional que regule y unifique los procedimientos realizados en los BLH, los mismos han sido tomados de las normativas brasileras. Si bien existe una línea de base de prácticas similares entre todos los bancos, existen ciertas diferencias y adaptaciones locales, sin modificar la calidad final del producto. La directriz nacional cuyo objetivo es determinar las adecuadas pautas de procedimientos, se encuentra actualmente en proceso de elaboración.

Al día de hoy, nuestro país posee seis BLH, cuyo inicio de actividades respondió a una necesidad propia de la institución. El primero de todos fue el del Hospital General San Martín, inaugurado en el año 2007 (Provincia de Buenos Aires), seguido del Hospital Materno infantil Ramón Sardá, en el año 2009 (Ciudad Autónoma de Buenos Aires). Luego fueron inaugurados los BLH del Hospital Dr. Julio Perrando, en el año 2009 (Provincia del Chaco), el BLH del Hospital Materno Neonatal, en el año 2009 (Provincia de Córdoba), el BLH del Hospital Lagomaggiore, en el año 2011 (Provincia de Mendoza) y finalmente el BLH del Hospital Cultral-Co Plaza Huincul, en el año 2016 (Provincia de Neuquén). Se prevé, además, la apertura de un BLH en el Hospital Lopez Lima (Provincia de Río Negro) y otro BLH en el Hospital Iturraspe (Provincia de Santa Fé). (30)

Datos de procesamiento locales

Es importante aclarar que los datos relevados poseen una gran variabilidad, dadas las características de cada BLH. Los datos contemplan información relevada y comprendida entre los años 2007 (año de inicio del primer BLH), hasta el año 2016 (año de inauguración del último BLH).

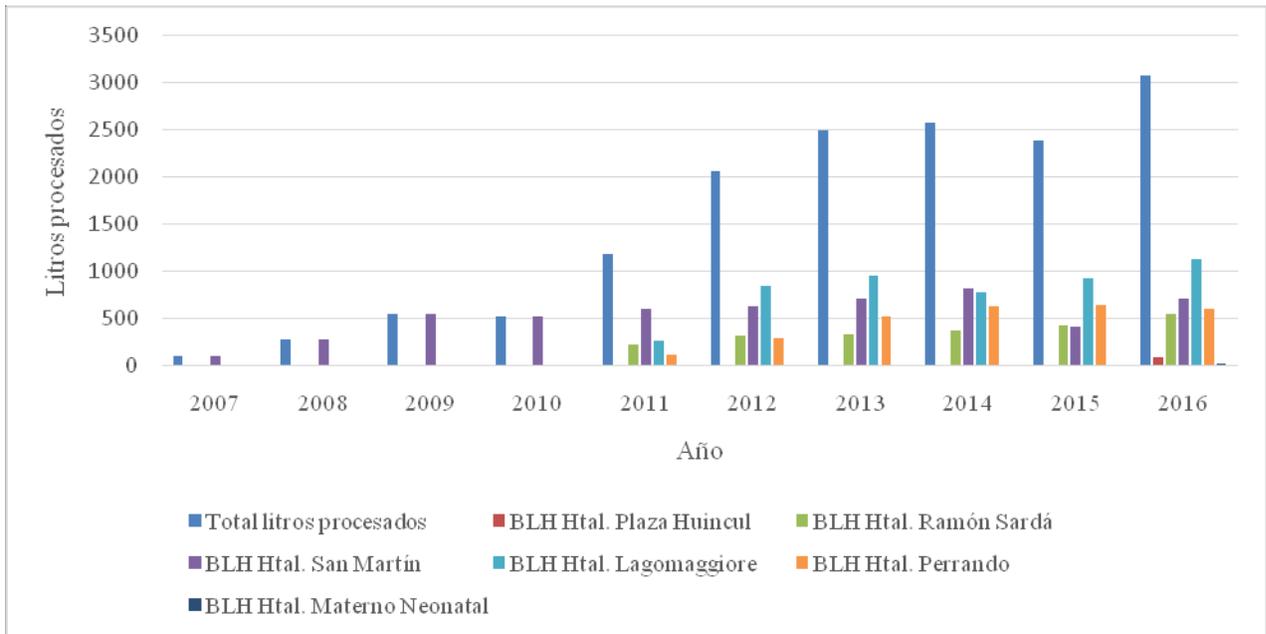
Los datos del BLH del Hospital Cultral-Co Plaza Huincul deben ser interpretados teniendo en cuenta que el mismo comenzó sus actividades en el año 2016, por lo tanto, la amplitud de los datos se ve afectada por este valor, dado que se contempla tan solo un año de actividad para el mismo. Por otro lado, los datos del BLH del Hospital Materno Neonatal (Córdoba) no han sido considerados ya que funcionó en forma intermitente por problemas técnicos. Puede observarse, como patrón similar, que todos los BLH muestran una tendencia creciente en la cantidad de leche procesada desde su inauguración a la fecha. **Ver gráfico N° 1**

La cantidad de litros procesados por cada BLH varía entre los 81-260 litros/año al inicio de sus actividades, los cuales se van incrementando a medida que pasa el tiempo, llegando actualmente a un rango que se encuentra entre los 81-1.125 litros/año. Al año 2017, se lleva más de 15.000 litros de LH procesada.

Dado el estricto control que se realiza para obtener un producto adecuado y seguro, desde su ingreso al BLH la LH sufre una serie de controles físicos, químicos y bacteriológicos, y en consecuencia una parte de la misma es descartada. La cantidad de descarte anual varía de 15 a 40 litros descartados como base, llegando a un valor máximo de 286 litros.

La cantidad de donaciones anuales por BLH se contabiliza considerando la cantidad de donaciones que cada madre lactante realiza. El rango inferior de donaciones anuales ronda dentro de las 60-260 donaciones, mientras que el rango superior se encuentra entre 60-767 donaciones. La cantidad de receptores anuales se contabiliza considerando la cantidad de administraciones de LH pasteurizada que se realizó. El rango inferior de administraciones de LH pasteurizada rondó entre los 20-121, mientras que el rango superior se encontró entre los 20-925 administraciones por año.

Gráfico 1: Litros procesados por año en los BLH de Argentina. Años 2007-2016.



Fuente: Elaboración propia.

Funcionamiento de un Banco de Leche Humana

Tal como se ha mencionado, en Argentina aún no existe una normativa que unifique los procedimientos que se realizan en los BLH. Por lo cual, los mismos han sido adoptados y adaptados de recomendaciones de otros países, principalmente las de Brasil “*Normas Técnicas RedBLHBR para Bancos de Leche Humana*” y las guías británicas “*Donor breast milk banks: the operation of donor milk bank services*”. (9, 10)

Se describe a continuación, un resumen de las etapas y los principales procesos que deben realizarse en un BLH, tomadas sobre la base de las normativas anteriormente mencionadas **Ver esquema N°2**

Criterios de admisión de donantes

Puede ser donante cualquier mujer que haya dado a luz recientemente, cuya producción de leche es suficiente para su hijo y tiene posibilidad de donar el excedente de su producción. Por otro lado, además debe aprobar determinados criterios de admisión:

- Serología negativa para VIH, Hepatitis B y C, Toxoplasmosis, Chagas, HTLV I – II y VDRL (repetición de la serología cada tres o seis meses en algunos casos).
- No fumar, no tomar alcohol ni consumir drogas.
- No encontrarse utilizando medicamentos contraindicados en etapa de lactancia.
- Periodo de lactancia dentro del primer año.
- Producción de leche superior a las necesidades de su hijo/a.

Criterios de selección de receptores

Los criterios utilizados por los BLH para la selección de los receptores son:

- Niños prematuros de muy bajo peso (menos de 1500-1800g) o de menos de 32 semanas de gestación.
- Niños cuyas madres posean baja producción de leche (en tanto se recupere la misma).
- Niños cuyas madres presenten patologías que contraindiquen la LM (HIV, etc.).
- Niños cuyas madres se encuentren impedidas de extraerse leche o amamantar por diversos motivos (internación, etc.).
- Niños post quirúrgicos.
- Niños huérfanos.
- Niños con errores congénitos del metabolismo.
- Niños inmunodeprimidos.
- Niños con patologías (cardíacas, gastrointestinales, retardo de crecimiento intrauterino, etc.)
- Niños con alergias a proteínas heterólogas (principalmente alergia a proteína de leche de vaca).

Extracción y almacenamiento

La LH que llega al BLH, proviene de la extracción que realiza una madre ya sea en un CLM o en el propio domicilio de la donante. La misma podrá ser realizada en forma manual, con sacaleches manual o eléctrico.

Si la leche extraída es domiciliaria, se almacenará en heladera (4-7°C) o freezer (-18°C), hasta ser recogida por el móvil del BLH o bien, llevada por la misma donante. Cuando la leche debe ser transportada, se sugiere que el volumen de hielo debe ser tres veces superior al volumen de LH, impidiendo el cambio de fase si la misma se encontraba congelada. Si la leche es extraída en un CLM, podrá almacenarse en heladera (4-7°C) hasta un día y hasta quince días si se almacena en un freezer (-18°C). El envase en el que se debe conservar la LH es cualquier envase apto para alimentos.

Selección y clasificación

Una vez que ingresa la LH al BLH, la misma se somete a criterios de selección teniendo en cuenta varios parámetros:

- Color
- Presencia de suciedades
- Off Flavor

Luego se realiza la Técnica de Titulación Dornic, que se utiliza para la medición de la capacidad buffer de la LH, la cual es un indicador de la calidad de la misma. La LH posee una acidez original de 2 a 4°D (grados Dornic) y un pH en el rango de 6,8 a 6,9, pero su acidez puede variar teniendo en cuenta lo que se conoce como “acidez desarrollada”, la cual es producida por el desdoblamiento de la lactosa en ácido láctico, a causa de la presencia de microorganismos. La medición de acidez establece un criterio de selección de la LH antes de la pasteurización. Si la acidez encontrada es

mayor a 8°D la misma debe ser descartada. Posteriormente, se realiza la Técnica de Crematocrito, mediante la cual se identifica el tenor graso y el valor calórico de la LH.

En esta etapa, la leche es clasificada según la edad gestacional del niño como leche pretérmino o de término. También se clasifica según tiempo de ocurrido desde el parto, como calostro, intermedia o madura.

Pasteurización

Se define como tal, al tratamiento térmico, conducido a 62,5°C por 30 minutos, aplicado a la LH extraída, con el objetivo de desactivar 100% de los microorganismos patógenos y 99,99% de la microbiota saprofita, equivaliendo a un tratamiento 15°D para inactividad térmica de la *Coxiella burnetti*. (9) Dado que la pasteurización Holder o LTLT (low-temperature, long-time) ofrece el mejor equilibrio entre seguridad microbiológica y preservación de componentes importantes de la leche, es mundialmente la técnica más aceptada y usada por los BLH. (10)

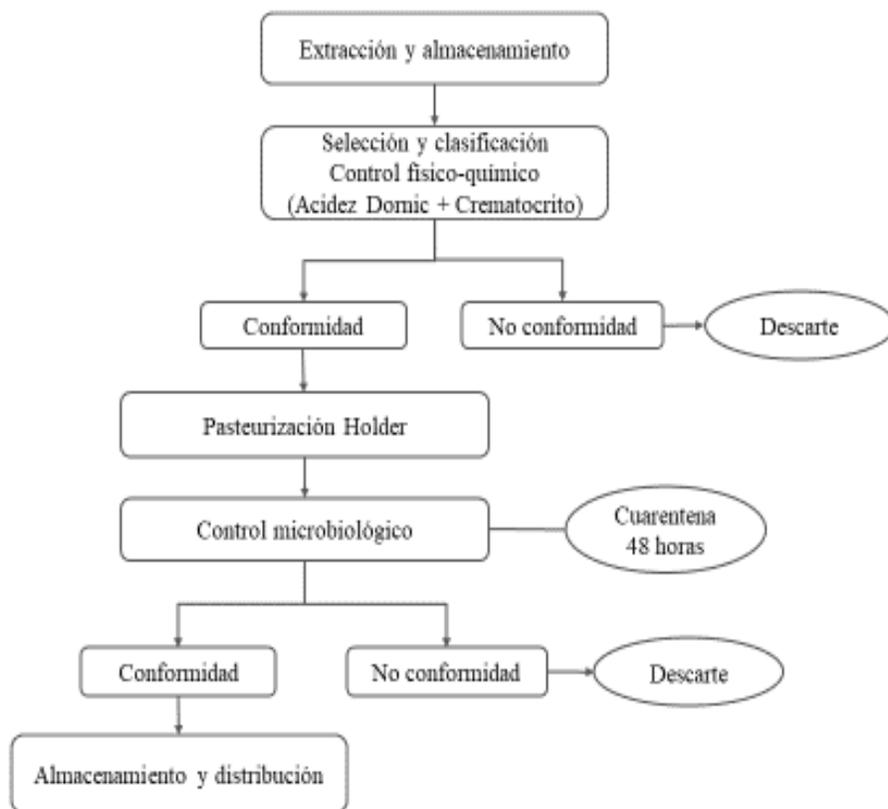
La pasteurización ha sido el método estándar para extender la vida útil de productos y la forma de reducir el riesgo de enfermedades transmitidas por alimentos. Esta técnica fue publicada por primera vez por Nicolas Appert en 1831, desarrollada por Luis Pasteur en 1865 para la pasteurización de la cerveza y usada comúnmente por la industria para proteger la leche de vaca de la *Mycobacterium bovis*. La leche era calentada en bateas o bandejas que fueron llamadas “Holders”. (31)

Luego de la selección y clasificación, las muestras ya identificadas y trasvasadas se someten al tratamiento térmico de pasteurización Holder.

Control microbiológico

Luego de la pasteurización se realiza la Determinación de Coliformes Totales, cuyo objetivo es comprobar la eficacia del procesamiento realizado a la LH. Es un control de calidad considerado simple, económicamente viable y seguro, minimizando la posibilidad de resultados falsos-negativos. El control microbiológico se realiza en el 100% de los frascos de LH pasteurizada y se espera el resultado de este control para liberar el producto para su administración.

Esquema N° 2: Flujo de procesos en un Banco de Leche Humana.



Fuente: Elaboración propia.

Conformación de la RDLH

Tal como se ha dicho, si bien es recomendación la conformación de una red de donación, algunos bancos aún no la poseen y se abastecen solamente a través de su propio CLM y de donaciones domiciliarias. Aquellos que sí han avanzado hacia la conformación de una red de donación, reciben leche sin pasteurizar de hospitales periféricos y en algunos casos, es nuevamente remitida ya pasteurizada a las mismas instituciones. Algunos bancos, tales como el del Hospital Lagomaggiore, Hospital Cutral-Có Plaza Huincul, el Hospital Perrando, el Hospital San Martín de La Plata y el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá poseen sistemas de recolección domiciliaria a través de vehículos propios exclusivos para tal fin o ambulancias.

Consideraciones respecto del procesamiento de la leche humana

En la actualidad, existen muchas formas de tratamiento térmico de la LH, dentro de los cuales el balance de los riesgos y beneficios debe ser tenido en cuenta. Entre los mismos (algunos tan solo experimentales) se encuentran métodos tales como calentamiento a 56–57.5°C durante 30-33 minutos, 72°C durante 10 segundos, 75°C por 15 segundos, 90°C durante 10 minutos y esterilización.

El calentamiento a 56–57.5°C durante 30-33 minutos, muestra no tener efectos en las inmunoglobulinas, destruye virus tales como el del VIH y HTLV, destruye factores del complemento y reduce los niveles de la lisozima y lactoperoxidasa. Reduce niveles de bacterias tales como la *E. coli* y *S. aureus*. Tiende a preservar mayores niveles de Ig A, lactoferrina y lisozima que la pasteurización Holder.

El calentamiento alrededor de los 65°C causa una progresiva pérdida de la actividad bacteriostática. El calentamiento a 72°C destruye el CMV y el calentamiento a 90°C por 10 minutos destruye el HTLV. El calentamiento a 75°C durante 15 segundos disminuye la concentración de lisina, destruye *L. innocua*, destruye el CMV, disminuye los niveles de glutatión peroxidasa y reduce la actividad bactericida.

La esterilización destruye las inmunoglobulinas, no tiene efectos en los gangliósidos, destruye la lactoferrina, lisozima y lactoperoxidasa. También muestra una reducción en el contenido de las grasas. (10)

Otra técnica también estudiada bajo condiciones experimentales, es la alta presión. Esta tecnología aplica alta presión (usualmente 400-800 MPa) por un tiempo breve. Su eficacia para la inactivación del contenido bacteriano se muestra variable, dependiendo de la presión aplicada, la duración de la exposición y el tipo de bacteria. Su eficacia es mejor sobre la *Listeria monocytogenes* y *Enterobacteriaceae*, pero menor para *E. coli* y *S. aureus*. En el caso de los virus, dado que existe una gran diversidad entre las estructuras de los mismos, el efecto de la presión es variable. Por otro lado, ésta técnica muestra mantener un mejor nivel que la LTLT (low temperature, long time) de inmunoglobulinas y leucocitos, en particular cuando se manejan presiones entre 300-400 MPa. En cuanto al contenido de nutrientes clave, muestra que en las proteínas posee un efecto significativo, desnaturalizando proteínas del suero, afectando la actividad de enzimas y produciendo cambios en las micelas de caseína. En relación a los carbohidratos, no se observan cambios en la lactosa y existen discrepancias en relación a su efecto sobre los ácidos grasos. La vitamina C y tocoferoles son retenidos luego la alta presión, contrariamente a lo que ocurre en la pasteurización LTLT. Estos datos, deberían ser confirmados dentro de las condiciones propias de un BLH. (31)

La radiación ultravioleta, específicamente la UV-C destruye bacterias, virus y levaduras, pero su capacidad de penetración es baja, por lo cual su uso es limitado en alimentos líquidos. La ultrasonificación o ultrasonido es una de las alternativas tecnológicas que han sido propuestas para el procesamiento de alimentos con un reducido impacto sobre el contenido nutricional, pero por si sola no es muy efectiva destruyendo bacterias. Tanto el ultrasonido como la UV-C, son bastante experimentales hasta el momento, por lo que la viabilidad de su uso como rutina en un BLH todavía debe ser demostrada. (31)

En relación a la pasteurización Holder, según la guía desarrollada por el *National Institute for Health and Care Excellence*, aunque no exista evidencia directa del efecto en la salud de la reducción de componentes nutricionales específicos de la LH y no exista certeza que todos los microorganismos serán destruidos incluso a 62,5°C, se la considera el más apropiado nivel de pasteurización. Por lo tanto, recomienda la pasteurización a 62,5°C por 30 minutos en un pasteurizador de LH, seguido de

un rápido enfriamiento a 4°C o menos. Esta guía, no brinda una recomendación específica sobre el tipo de equipamiento que deba utilizarse. (10)

Tal como se ha mencionado, además de la pasteurización, existen varias etapas dentro (y fuera) de un BLH para llegar al producto final deseado, la LH pasteurizada apta para consumo. En este sentido, algunos estudios evaluaron el efecto de algunas etapas del procesamiento de un BLH, pero no existe evidencia de estudios que hayan evaluado que sucede durante todo el proceso (desde que ocurre la extracción de la leche hasta su administración). (10)

Dentro de las etapas del procesamiento que recorre la leche humana, muchas de ellas son intermediadas por la refrigeración, congelado y descongelado.

La refrigeración o la congelación han demostrado ser métodos seguros para evitar la contaminación bacteriológica y prolongar la vida útil de la LH, pero éstas a su vez pueden provocar una disminución de componentes según el período de tiempo que sean utilizadas. La leche materna extraída congelada a -20°C ha demostrado ser segura por hasta 3 meses, aunque con posibles cambios en su calidad. Grasas, proteínas y calorías disminuyen cuando la leche es congelada por 90 días. Algunos pocos estudios con pequeñas muestras indican que la vitamina E parece ser estable en la leche congelada y la vitamina C disminuye significativamente luego de un rango de 1 mes a 5 meses de almacenamiento. Hay escasos de estudios que analicen como la congelación afecta las vitaminas y minerales de la LH. Los factores bioactivos de la LH disminuyen variablemente con la congelación. Los niveles de lactoferrina son significativos más bajos cuando la leche se congela a -20°C por 3 meses. Sin embargo, varias citocinas, IgA y factores de crecimiento se mantienen estables por hasta 6 meses a -20°C. (32)

La descongelación, por lo general, se realiza antes de la etapa de pasteurización. Es realizada en “baño maría” o mediante el uso de horno microondas. Ciertos estudios muestran que el descongelamiento lento de la LH en la heladera causa menos pérdidas de grasas que cuando la misma es descongelada en agua caliente. Otros estudios realizados en leche descongelada en microondas demostraron que controlar la temperatura en el microondas resulta dificultoso, causando además un calentamiento de la misma en forma despareja. Y, si bien este método disminuye el contenido bacteriano, también disminuye significativamente la actividad de factores inmunológicos. (32)

Si antes de ser administrada, la leche ya pasteurizada ha sido congelada, la misma se somete nuevamente a descongelación, entibiado o calentamiento. Si bien los niños pueden consumirla fría o a temperatura ambiente, algunos han mostrado tener mejor aceptación si la misma es calentada. Calentar la leche a una temperatura corporal 37°C, se realiza mejor en un período de 20 minutos en agua tibia (a lo sumo 40°C). Incluso calentando la leche solo a 37°C también se lleva la grasa a su punto de fusión, estado que también está presente en el refrigerador a 4°C. En este sentido, estudios han mostrado que la grasa del aceite parece adherirse al lado del contenedor a 37°C más de lo que lo hace a 4°C disminuyendo, por lo tanto, el contenido de grasa de la leche finalmente consumida. (32)

Rogers et al, estudió las pérdidas calcio, proteínas, fósforo y grasas de la LH fortificada (fortificador a base de LH o fortificador a base de leche de vaca), mediante diferentes técnicas de administración. Las comparaciones realizadas fueron entre la administración continua (por gravedad), por bolos (gravedad) e infusión continua cada 30 minutos (mediante bomba). El método de alimentación fue asociado significativamente con pérdidas de grasas y calcio, observándose mayores pérdidas en la

administración continua por gravedad. Las pérdidas de las grasas mediante ésta última forma de administración fueron sustanciales, con un 40 ± 3 % de pérdidas durante la alimentación. Las pérdidas de proteínas no fueron sustanciales. Luego de la corrección por método de alimentación, la LH fortificada (fortificador a base de LH) fue asociado con pérdidas significativamente menores que al usar fortificadores tradicionales (a base de leche de vaca). (33)

Beneficios de la leche humana pasteurizada

Tal como se ha visto, la LH posee innumerables beneficios. Ahora bien, mucho de lo que se ha estudiado y se conoce sobre la LH es sobre LH “cruda”, aquella recibida directamente del pecho de la madre, pero que también podría administrarse mediante un vaso, jeringa o sonda en caso de que el niño no pueda ser puesto al pecho directamente. Sin embargo, también pueden atribuirse beneficios a la leche humana pasteurizada, aunque la cantidad de estudios sea menor.

En la salud

La revisión realizada por *Boyd et al.*, en el año 2007 mostró que la alimentación con LH donada tenía un efecto protector contra la enterocolitis necrotizante. Un meta análisis de tres estudios, que comparó la alimentación con LH donada versus alimentación con fórmula, sugirió que una dieta exclusiva con LH donada podría reducir el riesgo de NEC alrededor de un 79% (IC 95% 24%-94%). (34) Otra revisión realizada en el año 2013, también se asoció la alimentación de los niños prematuros con LH donada a una disminución del riesgo de enterocolitis necrotizante, frente a aquellos que eran alimentados con fórmulas artificiales. En este sentido, se mostró que existen datos limitados para la comparación de alimentación con LH donada fortificada versus fórmula pretérmino. Como la fortificación de la LH donada es la práctica habitual para los prematuros, especialmente para los de muy bajo peso para la edad gestacional, es necesario que a futuro existan más estudios que comparen los efectos de la alimentación con LH fortificada versus fórmula, en la incidencia de enterocolitis necrotizante. En relación a la tolerancia alimentaria, aunque la información disponible es limitada, este estudio respalda la hipótesis que la LH donada sin fortificar resulta en un mejoramiento de la tolerancia alimentaria cuando se compara con la fórmula. Por otro lado, la LH donada, podría ser un factor protector frente a la displasia broncopulmonar, aunque esto necesita ser determinado por estudios de mayor profundidad.

A largo plazo, la LH donada podría tener efectos beneficiosos en los factores de riesgo cardiovascular medidos en la adolescencia. La significancia de esos hallazgos para desarrollar enfermedad cardiovascular es desconocida. En cuanto al neurodesarrollo, el único ensayo disponible de esta revisión no halló efectos beneficiosos en los resultados neurocognitivos.

En cuanto a las alergias, el único ensayo disponible mostró que la LH donada no tiene un efecto protector contra el desarrollo de alergias en niños pretérmino, sin embargo, ese mismo ensayo reportó un efecto protector de la LH donada en casos de eczema en prematuros predispuestos. (35)

En la última revisión Cochrane que incluyó 9 ensayos clínicos, se compararon un total de 1.070 niños pretérmino que incluía a prematuros de menos de 37 semanas de gestación o niños de bajo peso al nacer (menos de 2500g de peso) alimentados con fórmula versus alimentados con LH

donada. Según esta revisión, los niños pretérmino o bajo peso que reciben fórmula recuperan su peso más tempranamente y tienen índices más elevados de ganancia de peso, crecimiento lineal y perímetro cefálico que aquellos que recibían LH donada. Estos efectos sobre los parámetros de crecimiento, son mayores en los ensayos clínicos que comparan la alimentación con fórmulas enriquecidas versus LH donada. Como resultado del seguimiento de los niños que participaron en los dos ensayos más grandes, no se encontró ninguna diferencia estadísticamente significativa en los parámetros de crecimiento a largo plazo o neurodesarrollo. El meta análisis de seis ensayos, sugiere que la alimentación con fórmula, aumenta significativamente el riesgo de intolerancia a la alimentación o diarrea y de enterocolitis necrotizante en prematuros y niños con bajo peso al nacer. La estimación combinada sugiere que ocurrirá un caso adicional de enterocolitis necrotizante en cada 25 bebés que reciben fórmula. (36)

En los índices de lactancia y uso de fórmulas

Un estudio realizado en España, evaluó el efecto en los índices de LM exclusiva al alta y la relación con el uso de fórmulas, a partir de la apertura de un BLH en las unidades de cuidado intensivo neonatal. Se concluyó que la presencia de un BLH no disminuyó las tasas de lactancia exclusiva al alta y además, disminuyó el uso de fórmulas durante las primeras cuatro semanas de vida (un 60% que recibía fórmula en el año 2006 versus un 37% que recibía fórmula en el año 2008, $P=0,01$). Además, la disponibilidad LH donada permitió una iniciación más temprana de la alimentación enteral. (37)

En los gastos en salud

En un estudio realizado en el *Sharp Mary Birch Hospital for Women (SMBHW)*, el incremento de los costos en la internación en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN) por no usar LH, es de USD 9669 por niño, debido en parte al incremento en la estadía hospitalaria a causa de NEC y/o sepsis tardía. El SMBHW provee cuidados a aproximadamente 140 niños de muy bajo peso al nacer (<1500g) en las UCIN por año. De este grupo, un 15% no recibe leche de su propia madre, predisponiéndolos a mayor riesgo de NEC, sepsis y una internación más prolongada. Según los datos publicados por esta institución, para este grupo de niños, el uso de fórmula pretérmino en vez de LH resulta en 315 días adicionales de estadía hospitalaria; 2,3 casos adicionales de NEC; 6,3 episodios adicionales de sepsis tardía y 210 días adicionales de nutrición parenteral. Esta morbilidad agregada, debido a la falta de LH se asocia con gastos en salud extras y evitables. Por ejemplo, el costo aproximado para un día de internación en la UCIN es de USD 840, un caso de NEC no quirúrgico USD 2260 y un caso de sepsis leve USD 1400.

Teniendo en cuenta que en otros países tales como Estados Unidos, se permite la comercialización de la LH donada, la compra de la misma durante un período de dos meses por cada niño de muy bajo peso que no reciba leche de su propia madre, permitiría un ahorro de USD 11 por cada USD 1 gastado en la compra de LH donada. (38)

Objetivo

El objetivo de esta revisión ha sido conocer los cambios químicos producidos en la composición de la LH luego de realizado el tratamiento de pasteurización Holder.

Hipótesis

La LHP no presenta cambios químicos significativos en la composición nutricional, enzimática y/o en sus componentes inmunológicos en comparación con la LH cruda.

Material y métodos

Estrategia de búsqueda

Los motores de búsqueda utilizados para la revisión fueron Cochrane, Lilacs, Pubmed, Scielo y Trip Database, para estudios publicados entre el año 1980 al año 2016. Se consideró a partir del año 1980, dado que es a partir de este año donde se observa una tendencia creciente en la publicación de este tipo de estudios. El criterio del año de publicación no fue aplicado para los artículos provenientes de las citas bibliográficas. La búsqueda fue limitada a los estudios en idioma español, portugués e inglés. Todas las citas fueron importadas y manejadas en una base de datos bibliográficos (EndNote X7.7.1).

Criterios de elegibilidad

Todos aquellos estudios que fueran indexados generados por las palabras clave o lenguaje controlado (Mesh y DeCS) a partir de la pregunta clínica PICO. La sigla en inglés PICO, significa para P: Participantes o población, para I: Intervención, para C: Comparación y para O: Outcome, resultado o desenlace. De esta manera, la expresión de la búsqueda fue constituida de la siguiente manera:

¿Existen modificaciones en la composición químico nutricional de la leche humana sometida a pasteurización Holder?

Población	Leche humana
Intervención	Pasteurización Holder
Comparación	No requerida
Outcome	No requerido

Criterios de inclusión

- Estudios que analizaron la variación de componentes nutricionales, enzimáticos y/o inmunológicos de la LH (calostro, leche intermedia o madura, con valor límite hasta el año de edad del niño) pre y post pasteurización, y;
- Estudios que utilizaron pasteurización tipo Holder 62,5°Celsius 30 minutos (o low-temperature-long time, LTLT) y;
- Estudios que analizaron muestras de LH provenientes de madres con partos pretérmino o término.

Cuando los artículos contenían información insuficiente para asegurar su elegibilidad, el autor correspondiente fue contactado para obtener mayor información.

Criterios de exclusión

- Estudios que utilizaron solamente radiación ultravioleta (UV-C), pasteurización a 60°Celsius o método HTST (high-temperature, short-time, 72°C durante 15 segundos).
- Estudios que analizaron exclusivamente el crecimiento o contenido bacteriano pre y post pasteurización.
- Estudios que contenían información insuficiente o poco clara para considerar su inclusión. (En estos casos, el autor correspondiente fue contactado para obtener mayor información).
- Estudios que utilizaron muestras de LH diferentes para la comparación de la variación de los componentes pre y post pasteurización.
- Estudios que solo fueron obtenidos como resumen.

Descripción de la búsqueda

Búsqueda en PubMed

Para la búsqueda en PubMed se utilizó el lenguaje controlado llamado términos MeSH. MeSH es el acrónimo de Medical Subjects Headings, el cual es coordinado por la National Library of Medicine de los Estados Unidos (USNLM). Todos los términos utilizados fueron en idioma inglés.

Palabras clave y términos MeSH utilizados

Población:

- LH (Human milk): Breast Milk - Milk, Breast - Human Milk
- Donante de LH (Donor human milk): No posee MeSH
- BLH (Human milk bank): No posee MeSH

Intervención:

- Pasteurización Holder (Holder Pasteurization/Holder pasteurisation): No posee MeSH
- Pasteurización (Pasteurization/Pasteurisation): Pasteurizations - Ultrapasteurization - Ultrapasteurizations
- Tratamiento térmico (heat treatment): No posee MeSH

- Pasteurizada (Pasteurized): No posee MeSH
- Efectos de la pasteurización (pasteurization effect): No posee MeSH

Sintaxis en PubMed

((("milk, human"[MeSH Terms] OR Breast Milk[Title/Abstract] OR Milk, Breast[Title/Abstract] OR donor human milk[Title/Abstract] OR human milk bank[Title/Abstract]) AND ((holder[All Fields] AND "pasteurization"[MeSH Terms]) OR pasteurisation[Title/Abstract] OR pasteurization[Title/Abstract] OR heat treatment[Title/Abstract] OR pasteurized[Title/Abstract])) AND (("1980/01/01"[PDAT]:"2016/05/31"[PDAT]) AND "humans"[MeSH Terms]) AND "humans"[MeSH Terms]

Búsqueda en Lilacs-Bireme

Para la búsqueda en Bireme-Lilacs se utilizó el lenguaje controlado llamado términos DeCS. DeCS es acrónimo de Descriptores en Ciencias de la Salud, coordinado por BIREME/OPS. Todos los términos utilizados fueron en idioma portugués, inglés y español.

Palabras clave y términos DeCS utilizados

Población:

- LH: LH /Human milk/Leite Humano - Leite materno.
- Donante de LH: No posee DeCS.
- BLH: Bancos de Leche/Milk Banks / Bancos de Leite - Banco de Leite- Banco de Leite de Empresa - Banco de Leite de Referência - Banco de Leite Humano.

Intervención:

- Pasteurización Holder: No tiene DeCS
- Pasteurización: Pasteurización/Pasteurization/Pasteurização.
- Tratamiento térmico: Tratamiento Térmico/Thermic Treatment/Tratamento Térmico
- Pasteurizado: No posee DeCS
- Efectos de la pasteurización: No posee DeCS

Sintaxis en Lilacs-Bireme

("Leche Humana " OR "human milk" OR "leite humano" OR "leite materno" OR "donante de Leche Humana " OR "bancos de leche" OR "milk banks" OR "bancos de leite" OR "banco de leite" OR "banco de leite de empresa" OR "banco de leite de referência" OR "banco de leite humano") AND ("pasteurización holder" OR "pasteurización" OR "pasteurization" OR "pasteurização" OR "tratamiento térmico" OR "thermic treatment" OR "tratamento térmico" OR "pasteurizado" OR "efectos de la pasteurización") AND (instance:"regional") AND (limit:("humans"))

No se aplicó el filtro de por fecha de publicación dado que, según los resultados, los estudios de mayor antigüedad pertenecían al año 1992 en adelante.

Búsqueda en Scielo

Dado que Scielo no posee lenguaje controlado, se utilizaron las palabras claves de referencia, los términos MeSH de PubMed y el lenguaje controlado de Bireme, con la finalidad de obtener la mayor cantidad de resultados posibles.

Sintaxis en Scielo

("LH ") OR ("human milk") OR ("leite humano") OR ("leite materno") OR ("donante de LH ") OR ("donante de leite humana") OR ("donor human milk") OR ("banco de LH ") OR ("milk bank") OR ("banco de leite") OR ("banco de leite de empresa") OR ("banco de leite de referência") OR ("banco de leite humano") AND ("pasteurisation") OR ("pasteurization") OR ("Holder pasteurization") OR ("Holder pasteurisation") OR ("pasteurización Holder") OR ("pasteurização") OR ("pasteurização Holder") OR ("heat treatment") OR ("tratamiento térmico") OR ("tratamento termico") OR ("thermic treatment") OR ("pasteurizado") OR ("pasteurized") OR ("efectos de la pasteurización") OR ("pasteurization effect") OR ("pasteurisation effect") OR ("efeitos de pasteurização") AND year_cluster:("*" OR "2002" OR "2016" OR "1983" OR "2003" OR "2005" OR "2006" OR "2008" OR "2010" OR "2013" OR "2015" OR "1985" OR "2004" OR "2007" OR "2011" OR "2014")

Búsqueda en Trip

Como Trip DataBase no posee lenguaje controlado, se utilizaron las palabras claves de referencia, los términos MeSH de PubMed y lenguaje controlado DeCS de Bireme, con la finalidad de obtener la mayor cantidad de resultados posibles.

Sintaxis en Trip

(title:(("leche materna" OR "Leche Humana " OR "human milk" OR "leite humano" OR "leite materno" OR "donante de Leche Humana " OR "bancos de leche" OR "milk banks" OR "bancos de leite" OR "banco de leite" OR "banco de leite de empresa" OR "banco de leite de referência" OR "banco de leite humano"))(title:(("pasteurización holder" OR "pasteurización" OR "pasteurization" OR "pasteurização" OR "tratamiento térmico" OR "thermic treatment" OR "tratamento térmico" OR "pasteurizado" OR "efectos de la pasteurización"))

Búsqueda en Biblioteca Cochrane (Central)

Palabras clave y términos MeSH utilizados

Población:

- LH (human milk): Breast Milk - Breast Milks - Milk, Breast - Human Milk
- Donante de LH (donor human milk – donor breast milk): No posee MeSH
- BLH (human milk bank): Milk Banks – Milk Bank

Intervención:

- Pasteurización Holder (Holder Pasteurization): No posee MeSH
- Pasteurización (Pasteurization): Pasteurization - Pasteurizations
- Tratamiento térmico (Heat treatment): No posee MeSH
- Pasteurizada (Pasteurized): No posee MeSH
- Efectos de la pasteurización (Pasteurization effect): No posee MeSH

Sintaxis de la búsqueda en Biblioteca Cochrane (Central)

#1 MeSH descriptor: [Milk, Human] explode all trees#2 "donor human milk" #3 "donor breast milk" #4 "human milk bank" #5 "human milk banks" #6 (#1 or #2 or #3 or #4 or #5 #7) "Holder pasteurization" #8 MeSH descriptor: [Pasteurization] explode all trees #9 "Heat treatment" #10 "Pasteurized" #11 "Pasteurization effect" #12 (#7 or #8 or #9 or #10 or #11) #13 (#6 and #12) Publication Year from 1980 to 2016.

Resultados

Descripción de los resultados por motor de búsqueda

Resultados obtenidos en Pubmed

Se encontraron 318 resultados al realizar búsqueda con operadores booleanos. Luego se aplicó un filtro para los estudios publicados entre el año 1980 y 2016. (estudios publicados hasta 31 de mayo 2016), quedando un total de 279 resultados. Luego al aplicar filtro “humanos” quedaron 257 estudios. De estos 257 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fueron seleccionados 29 estudios.

Resultados obtenidos en Bireme-LiLacs

Se encontraron 69 resultados al realizar búsqueda con operadores booleanos. De estos 69 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fueron seleccionados finalmente 12 estudios.

Resultados obtenidos en Scielo

Como resultado de la búsqueda se hallaron 28 estudios, publicados entre el año 1985 y el año 2016. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, de esos 28 estudios que cumplían los criterios de elegibilidad, fueron seleccionados finalmente 2 estudios.

Resultados obtenidos en Trip

Se encontraron 258 resultados, cuyo año de publicación fue entre el año 2012 y el año 2016. Luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, de estos 258 estudios que cumplían con los criterios de elegibilidad, fueron seleccionados 6 estudios finalmente.

Resultados obtenidos en Biblioteca Cochrane (Central)

Se encontraron 19 resultados al realizar búsqueda con operadores booleanos. Luego se aplicó un filtro para los estudios publicados entre el año 1980 y 2016 (estudios publicados hasta 31 de mayo 2016). No se obtuvieron estudios que cumplieran los criterios de inclusión.

Una vez que finalizó la selección de los estudios a partir de los cinco buscadores mencionados, se procedió a eliminar a aquellos que estuviesen duplicados entre sí, obteniendo un total de 30 estudios. Luego de realizar este paso, para cada uno de estos estudios fueron revisadas sus respectivas citas bibliográficas, a las cuales se les aplicaron los mismos criterios de inclusión y de exclusión, a excepción de la fecha cronológica de su publicación (es decir, para este grupo se incluyeron estudios publicados previamente al año 1980). Posteriormente, se eliminaron aquellos que estuviesen duplicados, obteniéndose finalmente 9 estudios a partir de las citas bibliográficas. Finalmente, según la sumatoria de estudios a partir de los buscadores más los obtenidos de las citas bibliográficas se incluyeron en esta revisión 39 estudios. Los resultados del proceso de búsqueda se muestran en el **Esquema N° 3**.

Características de los estudios incluidos

Los estudios incluidos en la revisión pertenecen a una reducida cantidad de países, siendo los mismos Alemania, Australia, Bélgica, Brasil, Canadá, España, Estados Unidos, Holanda, Italia Portugal y Reino Unido. La mayor parte proviene de España (10 estudios), seguida por Brasil (6 estudios) e Italia (5 estudios).

Si bien existe una amplia distribución en los años en que los mismos fueron publicados, se nota una leve concentración de estudios en el año 2011 (6 estudios) y una mayor concentración de los mismos a partir del mismo año.

La cantidad de muestras analizadas varía notablemente entre estudios, hallando estudios tales como el de *Baro et al* en el cual se analizó solo 1 muestra hasta otros tales como el de *Koenig et al* que analizó 101 muestras. Solo por dar una estimación, el tamaño muestral más utilizado fue de entre 3, 5, 9, 10, 15, 16, 17 y 50 muestras de LH. En algunos casos la muestra era proveniente del armado de pool (una muestra generada a partir de más de una donante).

La mayor parte de los estudios (22 de los mismos) no aclaró si las muestras provenían de madres que parieron a término o pretérmino. De los que sí lo aclararon, la mayor parte fue proveniente de partos término.

En cuanto al tipo de leche estudiada, la mayor parte de las muestras provinieron a partir de LH madura, seguida de calostro y en menor medida de leche de transición. Fueron doce los estudios que no aclararon que tipo de leche utilizaron.

Las condiciones de almacenamiento y conservación de la leche previa al tratamiento fueron amplias. Aproximadamente la mitad de los estudios no especificó cómo fueron conservadas las muestras previo al ensayo. Aproximadamente la mitad de los estudios conservó las muestras mediante la congelación de diversas temperaturas (-20°C, -30°C, -40°C y -70°C). Algunos estudios refrigeraron las muestras (4°C), mientras que otros realizaron una combinación de refrigeración o congelación doméstica y luego refrigeración o congelación en el sitio del estudio.

Luego de la pasteurización, aproximadamente la mitad de los estudios expresaron que las muestras fueron llevadas a análisis bioquímico directo, mientras que la otra mitad, a la congelación (la mayor

parte a -80°C y la menor parte a -20°C). Algunos estudios no aclararon que sucedió con la muestra ya pasteurizada (si fue almacenada o directamente sometida al análisis de laboratorio).

Las muestras utilizadas como control, fueron sometidas al análisis de laboratorio directo tan solo en unos pocos casos. El resto, en su mayoría, fueron sometidas a congelación en un rango variable de temperaturas (-20°C , -30°C , -70°C y -80°C) siendo -20°C y -80°C las más utilizadas.

La mayoría de los estudios no especificó los tiempos de conservación realizados y en los casos que sí fueron reportados, los mismos fueron variables.

De los elementos que forman parte de la composición de la LH, los más estudiados fueron los lípidos (en particular los ácidos grasos), la lisozima, las inmunoglobulinas (en particular la IgA seguida de la IgG e IgM), los hidratos de carbono (en particular la lactosa), las proteínas, la lactoferrina, seguidos en menor medida por las vitaminas A y C y la lipasa.

Se sintetizan las principales características y aspectos metodológicos de los estudios en la **Tabla N° 5**.

Principales motivos de exclusión

Una vez que se obtuvieron los estudios con criterio de elegibilidad, se aplicaron los criterios de inclusión y de exclusión. Dentro de estos últimos, se detallan los principales motivos por los cuales ciertos estudios fueron excluidos.

- Estudios solamente descriptivos o de revisión cualitativa.
- Estudios que analizaban solamente los efectos de la pasteurización en virus como el HPV o VIH.
- Estudios que no estuvieran en idioma inglés, español o portugués.
- Estudios que contemplaban otros aspectos de la pasteurización (determinación de la acidez dornic de la leche pasteurizada, absorción de las grasas de la leche pasteurizada, recomendaciones nutricionales, beneficios de la LH donada, crecimiento bacteriano, identificación de puntos críticos de control, administración de dietas con LH o perfil calórico).
- Estudios que no comparaban muestras de una misma donante prepasteurización y pospasteurización.
- Estudios que no utilizaron pasteurización Holder. Dentro de este grupo existió un estudio que no explicitó la temperatura del tratamiento térmico, por lo que se escribió al autor y no se decidió su inclusión dado que el mismo no respondió a la consulta (Braga 2007).
- Estudios que solo analizaron la variación de la composición bacteriana tras la pasteurización.
- Estudios que utilizaron pasteurización Holder, pero con modelos alternativos de pasteurizador.
- Estudios que solo fueron obtenidos como resumen.

Dado que además de los artículos que poseían solo un criterio de exclusión, existieron otros estudios que combinaban dos o más criterios de exclusión, por ejemplo, aquellos que analizaban los efectos

del tratamiento térmico de alta presión y también cambios en la composición bacteriana, fue dificultosa la categorización de la exclusión de ciertos estudios.

Esquema N° 3: Selección de los estudios

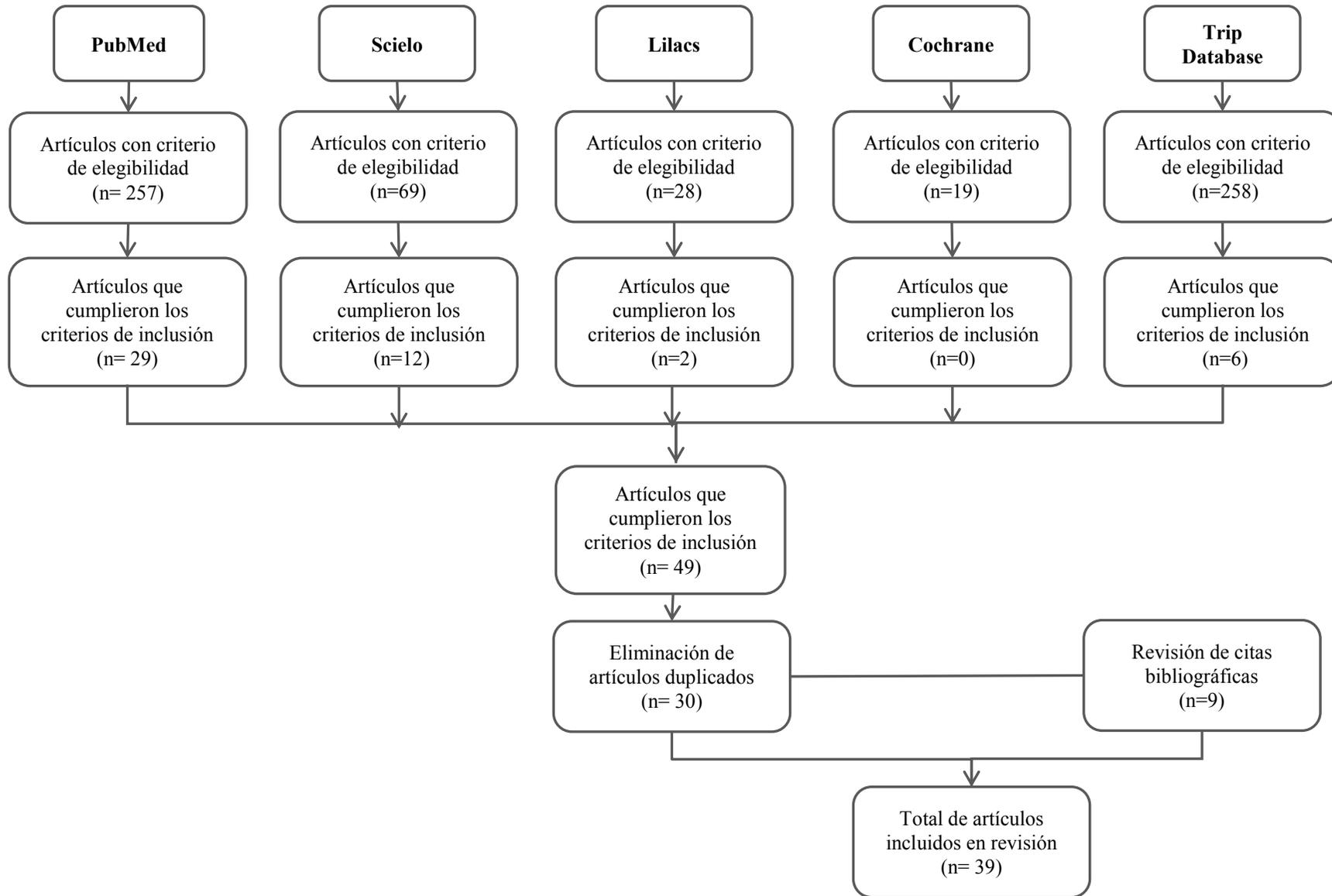


Tabla N° 5: Características de los estudios incluidos.

N°	Estudio	País	Año	Muestra	Par to	Tipo de leche	Pre pasteurización	Post pasteurización	Control	Componente analizado y método utilizado
1 (39)	Baro, C.	Italia	2011	4 donantes 1 muestra (pool)	T	TR	Directamente pasteurizadas	Congelación (-80°C)	Refrigeración (4°C)	IgA, lactoferrina: SDS-PAGE Actividad de lipasa: p-nitrofenol Lisina: Método OPA
2 (40)	Bertino, E.	Italia	2008	10 donantes 2 muestras (pool)	PT	MA	Directamente pasteurizadas	N/A	Congelación (-20°C)	Oligosacáridos: HPLC
3 (41)	Christein, L.	Australia	2013	10 donantes 10 muestras	N/A	N/A	Congelación (-20°C)	Congelación (-80°C)	N/A	Ig A, lisozima y lactoferrina: ELISA
4 (42)	Contador, R.	España	2015	8 donantes 3 muestras (pool)	N/A	N/A	Refrigeración doméstica (N/A temperatura hasta 24 horas) Refrigeración (N/A temperatura)	Congelación (-80°C hasta un mes)	Congelación (-80°C hasta un mes)	Compuestos volátiles: Cromatografía gaseosa
5 (43)	Contador, R.	España	2013	11 donantes (pool)	N/A	MA	Refrigeración (N/A temperatura)	Análisis bioquímico 4-5 horas pos pasteurización (solo leucocitos). Congelación (-80°C para inmunoglobulinas).	Análisis dentro de las 24 horas (solo leucocitos) N/A temperatura. Congelación (-80°C inmunoglobulinas)	Inmunoglobulinas: ELISA
6 (44)	Coscia, A.	Italia	2015	9 donantes 9 muestras	PT	N/A	Una fracción congelación	Congelación (-80°C)	Congelación (-80°C)	HC: Cromatografía gaseosa

							(-80°C) y la otra fracción pasteurización directa.			Glucosaminoglicanos: HPLC
7 (45)	Cossey, V.	Bélgica	2009	38 donantes 38 muestras	N/A	TR	N/A	N/A	N/A	Lecitina de unión a manosa (MBL): Wieslab Complement system CD14: ELISA
8 (46)	Da Costa, R.	Brasil	2003	50 muestras 50 muestras	PT T	CAL CAL	Congelación (-20°C)	N/A	Congelación (-20°C)	Hierro, cobre y cinc: Sistema analizador de rayos X cuantitativo
9 (47)	Delgado, F.	España	2014	6 donantes 3 muestras (pool)	N/A	MA	Refrigeración (N/A temperatura)	Análisis bioquímico 3-5 horas pos procesamiento (solo para citokinas) Congelación a -80°C (para los demás componentes analizados).	Congelación (-80°C)	Ácidos grasos: Cromatografía Tocoferoles: HPLC Citokinas: ELISA
10 (48)	Elisia, I.	Canadá	2011	10 donantes 30 muestras	N/A	MA	Congelación (-80°C)	Inmediatamente analizadas	Congelación (-80°C)	Ácidos grasos: Cromatografía Lípidos totales: crematocrito MDA: TBARS Tocoferoles y ácido ascórbico: HPLC ToAC: ORAC
11 (49)	Espinoza-Martos, I.	España	2013	10 muestras 8 muestras	N/A	CAL MA	N/A	Congelación (-20°C)	N/A	HC: Cromatografía gaseosa Inmunoglobulinas y citokinas: ELISA Furosina: HPLC

12 (50)	Evans, T.	Reino Unido	1978	16 muestras	N/A	N/A	Refrigeración doméstica (hasta 48 horas)	N/A	N/A	Lisozima, Ig A y Lactoferrina: Electroinmuno ensayo antisuero específico
13 (51)	Ewashuck, JB.	Canadá	2011	34 donantes 17 muestras (pool)	N/A	MA	Congelación (N/A temperatura) Refrigeración (N/A temperatura)	Congelación (-80°C)	Congelación (-80°C)	Citokinas y factores de crecimiento: ELISA Ácidos grasos: Cromatografía gaseosa
14 (52)	Fidler, N.	Alemania	1998	12 donantes *4 muestras *8 muestras	PT T	CAL, TR y MA	Congelación a -70°C	Inmediatamente analizadas	Congelación (-70°C)	Lípidos: Gravimetría Ácidos grasos: Cromatografía gaseosa
15 (53)	Ford, J.	Reino Unido	1977	25 donantes (pool)	N/A	MA	Refrigeración (4°C 1-2 días) Congelación (-30°C)	N/A	Congelación (-30°C)	Inmunoglobulinas y lactoferrina: RIA Vitaminas: filtración
16 (54)	García Lara, N.	España	2013	28 donantes 34 muestras	PT T	N/A	Congelación doméstica Congelación (-20°C)	Inmediatamente analizadas (para alícuota tiempo cero)	Congelación (-20°C)	Lípidos: MIRIS HMA
17 (55)	Góes, H.	Brasil	2002	15 muestras	T	MA	Congelación a -20°C	Congelación (-20°C hasta 6 meses)	Una fracción inmediatamente analizada y la otra fracción se sometió a congelación (-20°C)	Lactosa: Método de ácido pícrico Proteínas: Método de Lowry Lípidos: Crematocrito Vit. A: HPLC Cinc: Espectrometría atómica
18 (56)	Gomes, F.	Australia	2016	16 donantes 16 muestras	N/A	N/A	N/A	Congelación (-80°C)	Congelación (-80°C)	Vitamina D: LC-MS/MS
19 (57)	Gómez de Segura, A.	España	2012	21 donantes 21 muestras	N/A	TR y MA	N/A	Congelación (-20°C)	N/A	Furosina: HPLC
20 (58)	Hamprecht, K.	Alemania	2004	4 donantes 4 muestras	T	N/A	N/A	N/A	N/A	Proteínas, fosfatasa alcalina y actividad de

										lipasa: Analizador Hitachi 917 Vit. B12 y Ac. Fólico: IgA y Lisozima: RIA Lípidos: Gravimetría Ac. grasos: Cromatografía gaseosa Act de lipasa: emulsión de triglicéridos
21 (59)	Herderson, T.	EE.UU	1998	6 muestras (pool)	N/A	MA	Congelación (-70°C)	Inmediatamente analizadas	Congelación (-70°C)	
22 (60)	Koenig, A.	Brasil	2005	101 muestras	PT T	CAL	N/A	Congelación (-20°C)	Congelación (-20°C)	Proteínas: Índice de refracción Lisozima: método lisoplato Inmunoglobulinas: RIA
23 (61)	Lepri, L.	Italia	1997	16 donantes (1 pool)	T	N/A	Refrigeración (4°C)	Inmediatamente analizadas	N/A	Ácidos grasos: Cromatografía gaseosa Lactato: Método Enzimático
24 (62)	Ley, S.	Canadá	2011	34 donantes 17 muestras (pool)	N/A	MA	Congelación (-20°C hasta 6 meses)	Congelación (-80°C)	Congelación (-20°C) Congelación (-80°C)	Energía: bomba calorimétrica Glucosa: método enzimático Proteínas: BCA Grasas: crematocrito Insulina: Adiponectina: RIA
25 (63)	Mateos-Vivas, M.	España	2015	5 muestras (pool)	N/A	MA	Refrigeración doméstica Congelación (-40°C)	N/A	N/A	Nucleótidos: electroforesis
26 (64)	Moltó-Puigmartí C.	España	2011	10 donantes 10 muestras (no pool)	N/A	MA	N/A	Inmediatamente analizadas	Congelación (-80°C)	Vitamina C y Tocoferoles: HPLC Ácidos grasos: Cromatografía gaseosa

27 (65)	Oliveira, A.	Brasil	2010	50 donantes 50 muestras	N/A	N/A	Congelación doméstica	Inmediatamente analizadas	N/A	Vitamina A: HPLC
28 (66)	Peila, C.	Italia	2016	20 donantes 9 muestras 5 muestras 6 muestras	PT T	CAL TR MA	Refrigeración doméstica	Congelación (-80°C)	Congelación (-80°C N/A tiempo)	Proteínas: GeLC-MS
29 (67)	Permanyer, M.	España	2010	10 muestras	T	MA	N/A	Congelación (-80°C)	N/A	Inmunoglobulinas: ELISA
30 (68)	Ribeiro, K.	Brasil	2005	60 muestras	N/A	CAL, TR y MA	Congelación (N/A temperatura)	N/A	N/A	Vitamina A: Cromatografía gaseosa
31 (69)	Romeu-Nadal, M.	España	2008	10 donantes 1 Pool	N/A	MA	N/A	Congelación (-80°C hasta un mes)	Congelación (-80°C hasta un mes)	Vitamina C y Tocoferoles: HPLC Ácidos grasos: Cromatografía gaseosa
32 (70)	Sousa, S.	Portugal	2014	11 donantes 9 muestras (pool)	T	CAL	Congelación (-20°C)	N/A	Congelación (-20°C)	Inmunoglobulinas: ELISA Actividad de lisozima: Ensayo <i>Micrococcus lysodeikticus</i> Lactoperoxidasa: ABTS
33 (71)	Untalan, P.	EE.UU	2009	17 muestras	T	MA	N/A	Congelación (-80°C)	Inmediatamente analizadas	Citokinas y factores de crecimiento: ELISA
34 (72)	Valentine, C.	EE.UU	2010	39 muestras 1 pool	P y T	CAL, TR y MA	Refrigeración (4°C)	Congelación (-20°C)	Congelación (-20°C)	Acidos grasos: Cromatografía gaseosa Aminoácidos: Analizador de aminoácidos
35 (73)	Viazis, S.	EE.UU	2007	10 donantes 1 pool	N/A	N/A	Recolección entre los años 2002 a 2004. (N/A temperatura). Luego de	Inmediatamente analizadas (a las 2 horas)	N/A	Proteínas: BCA Inmunoglobulinas: ELISA Lisozima: Ensayo <i>Micrococcus lysodeikticus</i>

							armado el pool congelación (-40°C).			
36 (74)	Vieira, A.	Brasil	2011	56 muestras	N/A	N/A	N/A	Congelación (-20°C durante 24 horas)	N/A	Analizador infrarrojo (Milko Scan Minor)
37 (75)	Wardell, J.	Reino Unido	1981	7 muestras	N/A	CAL y TR	N/A	Congelación (algunas -20°C y otras a -196°C en nitrógeno líquido)	Conservación a temperatura ambiente	Ácidos grasos: Cromatografía gaseosa
38 (76)	Wills, M.	Reino Unido	1982	15 muestras 1 pool	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	IgA y lactoferrina: single radial immunodiffusion Lisozima: Ensayo <i>Micrococcus</i> <i>lysodeikticus</i>
39 (77)	Zoeren- Grobben, D Van.	Holanda	1987	5 muestras	T	MA	Congelación (-20°C 3 semanas)	N/A	Congelación (-20°C 3 semanas)	Vitaminas: HPLC

T: parto término PT: parto pretérmino

CAL: Calostro TR: leche de transición MA: leche madura

N/A: No aclara

Método OPA: Método con orto fenilaldehído.

RIA: Radioimmunoassay

HPLC: High-performance liquid chromatography

LC-MS/MS: liquid chromatography mass spectrometry

MIRIS HMA: MIRIS Human Milk Analyzer

BCA: Método de ácido bicinconínico

ATBS: 2,2-azinobis-[3 etilbenzotiazolin-6-sulfónico]

GeLC-MS: Mass Spectrometry-Based

Método TBARS: Ensayo con sustancias reactivas del ácido tiobarbitúrico.

Descripción de los resultados por componente

Energía

Solo dos estudios evaluaron la variación del contenido energético (54, 62), cuyos resultados resultaron similares porcentualmente. Uno de ellos consideró esta diferencia no significativa.

Macronutrientes

Hidratos de carbono

Varios los estudios evaluaron el efecto de la pasteurización sobre la lactosa, siendo coincidentes la mayoría de los resultados, hallando una disminución porcentual en un orden del 0,2-4,7%, considerando no significativas las diferencias (40, 49, 54, 55, 57, 74) a excepción de un solo estudio que observó un incremento de aproximadamente 2,4% en la cantidad de lactosa postpasteurización. En el caso de la glucosa, tres estudios analizaron este componente, de los cuales dos encontraron aproximadamente un 3% de descenso y considerando esta diferencia no significativa (49, 57). Un solo estudio halló un mínimo incremento porcentual (62).

En el caso de los oligosacáridos, gangliósidos y glucosaminoglicanos solo un estudio analizó su variación, hallando diferencias no significativas en cada caso (40, 44, 51).

Polialcoholes

Dos estudios analizaron la variación del inositol de la leche materna, hallando diferencias no significativas en ambos casos (49, 57).

Proteínas

El rango de disminución de las proteínas se encontró dentro un rango del 0,1-17,4%. La mayor parte de los estudios encontraron una variación no significativa de las proteínas pos pasteurización (55, 58, 62, 66). Una reducción estadísticamente significativa fue encontrada solamente en dos estudios (60, 74).

Dentro del grupo de las glicoproteínas, un estudio analizó la presencia de la Lecitina Fijadora de Manosa (MLB) post pasteurización, siendo la reducción no significativa (45).

Aminoácidos

Un solo estudio analizó su variación. Ciertos aminoácidos, tales como glicina, alanina, valina, isoleucina, tirosina, fenilalanina, glutamina, prolina, lisina, histidina, metionina, treonina, taurina y serina no mostraron diferencias significativas luego de la pasteurización. En el caso de la leucina y arginina se observó un incremento. El único aminoácido que se redujo fue el aspartato, siendo el porcentaje de la reducción no reportado, con un valor $P < .0027$. (72)

Nitrógeno

Solo un estudio analizó la variación de este componente, hallando la diferencia no significativa (54).

Lípidos

Para los lípidos, el rango general de disminución se encontró entre un 3%-8,9%. Varios estudios coincidieron en que la misma fue no significativa, aunque algunos no reportaron el valor porcentual de tal disminución (52, 59, 61, 64, 69, 72). Dos estudios reportaron la esta disminución estadísticamente significativa (62, 74) y no siendo reportado el p valor en uno de los mismos (54). Solo un estudio mostró un aumento en la cantidad total de lípidos postpasteurización (55).

Al analizar la variación de la cantidad total de ácidos grasos saturados (AGS), dos estudios hallaron una disminución no significativa (47, 59), mientras que otro estudio encontró un aumento (51). Dentro del grupo de los AGS, para el ácido caprílico, caprico, laurico, mirístico, pentadecanoico, palmítico, margárico, esteárico y lignocérico, la disminución postpasteurización fue no significativa (47, 75). Sólo un estudio halló un aumento en alguno de estos componentes (51).

Al analizar la variación de la cantidad total de ácidos grasos monoinsaturados (AGMI), dos estudios hallaron una disminución no significativa (47, 59) mientras que otro estudio halló diferencias estadísticamente significativas de la reducción, no reportando el porcentaje de la misma (51).

Dentro del grupo de los AGMI, para el ácido mirístico (47, 52), palmitoleico, oleico (47, 51, 75), y vacenico (49) la disminución postpasteurización fue no significativa, con un 8% de reducción para el caso del ácido oleico.

En relación al total de los AGPI, todos los estudios coincidieron en que la variación no fue estadísticamente significativa (47, 51, 59). Dentro de este grupo, los dos principales ácidos grasos, el ácido linoleico (n-3) y el ácido linolénico (n-3) no mostraron cambios significativos postpasteurización para todos los estudios (47, 51, 52, 59, 75), excepto para *Wardell* (75) quien en el caso del ácido linolénico observó una reducción del 22% ($P < 0,05$). Para todo el resto de los ácidos grasos poliinsaturados, las diferencias halladas no fueron estadísticamente significativas (47, 51, 52, 59, 72).

Minerales

Solo un estudio analizó la variación postpasteurización de hierro y cobre, resultando significativa la reducción para ambos minerales, con una reducción del 12%-14% y del 4%-9%, respectivamente (46).

Para el caso del cinc, dos estudios analizaron su variación, encontrando la diferencia estadísticamente significativa en un caso (46) y en otro caso no significativa (55).

Nucleótidos

Tanto para el caso de la Adenosin 5'-monofostato (AMP), la Guanosina 5'-monofostato 8 (GMP), y la Uridina 5'-monofostato (UMP), sólo se encontró un estudio que analizara la variación de estos componentes. El mismo, reportó un aumento de la cantidad de estos nucleótidos luego de la pasteurización (63).

Vitaminas

Para la vitamina A cuatro estudios analizaron su variación postpasteurización, encontrándose un rango general de disminución en el rango del 9%-34%. Dos de ellos hallaron una disminución en el

orden del 32-34%, siendo considerada significativa esta diferencia en uno de los mismos (68) y no siendo informado el p valor en el otro (65). Los otros dos estudios hallaron no significativa la reducción (55, 77).

Para la vitamina B2 la diferencia hallada fue estadísticamente no significativa (77). En el caso de la vitamina B3, los resultados fueron discordantes en los tres estudios que analizaron su comportamiento tras el tratamiento térmico, resultando en una disminución del 10% sin reportar su P valor en el caso de *Ford* (53), no significativa para *Hamprech* (58) y por otro lado, *Zoeren-Grobber* halló una disminución del 31%, estadísticamente significativa ($P < 0,001$) (77).

En el caso de la vitamina B6, el único estudio que analizó su variación halló una disminución del 15%, estadísticamente significativa (77).

La vitamina B12, fue analizada por tres estudios, con una disminución del 48% (P valor no reportado) en uno de ellos (53). En los otros dos casos, se halló una disminución sin especificar su cantidad, considerada estadísticamente no significativa (58, 77).

En el caso de la vitamina D, el rango de disminución hallado fue del 10%-20%. Dos estudios hallaron resultados opuestos, encontrando la disminución no significativa en un caso (77) y significativa en el otro (56).

Al analizar la variación de la cantidad total de vitamina C, dos estudios hallaron una disminución en un rango del 20-36%, estadísticamente significativa en ambos casos (64, 77). En el caso del ácido ascórbico la reducción se ubicó en el rango del 16-26%, diferencia estadísticamente significativa (64, 69).

Para la vitamina D, dos estudios hallaron resultados contrapuestos. Un estudio halló una disminución en el rango 10-20%, estadísticamente significativa (56) y otro estudio, halló la reducción estadísticamente no significativa (77).

En el caso de la vitamina E, cuatro estudios analizaron este componente. Dos estudios hallaron una disminución el rango del 16-25% para las formas α , un 47% para las formas β y en el rango del 12-33% para las formas γ , diferencias estadísticamente significativas (47, 69). Por otro lado, dos estudios hallaron una reducción sin informar su variación porcentual, pero considerando la misma estadísticamente no significativa (64, 77).

Hormonas

En el caso de la adiponectina, un autor halló una disminución del 32,8% ($P < 0,0001$). Para la insulina, la disminución hallada fue del 46,1% ($P < 0,0001$) (62). Para la eritropoyetina, se halló una disminución, pero el porcentaje de la misma no fue reportado ($P = 0,032$) (71).

Enzimas

La lactoferrina disminuyó en el rango del 56%-91%, considerada como estadísticamente significativa por *Christen* (41). *Evans*, *Ford* y *Wills* no informaron el valor estadístico de la reducción (50, 53, 76).

Varios autores analizaron la variación de la lisozima o actividad de la lisozima. Todos los autores hallaron una disminución, en un rango del 21%-68%. Para tres autores las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas (41, 60, 70), otros tres autores no reportaron el P valor de la diferencia (50, 58, 76) y solo para uno, la diferencia hallada fue estadísticamente no significativa (73). Por otro lado, *Ford* halló un aumento en la actividad de la lisozima (53).

La lisina fue analizada solamente por un estudio, el cual observó un aumento postpasteurización (39).

En el caso de la lipasa, los tres estudios que analizaron su variación, hallaron una disminución del 100% (39, 58, 60). Una disminución del 100% también fue hallada para la fosfatasa y la sal biliar lipasa dependiente, mientras que la amilasa mostró una reducción del 15% (58, 59).

Inmunoglobulinas

La variación del contenido de la IgA fue analizada por varios autores y su reducción se observó en el rango del 20-55%. La diferencia fue considerada estadísticamente significativa para la mayoría de los estudios (41, 49, 60, 67, 70, 73), mientras que otros no reportaron el P valor. (43, 53, 58, 76) En el caso de la IgG, las diferencias se encontraron en el rango del 23%-78%, reportada como significativa por *Koenig* (60) y *Sousa* (70), mientras que otros autores no reportaron su valor estadístico (43, 50). *Espinosa Martos*, no indicó el valor de la reducción, pero la consideró estadísticamente no significativa, excepto para Ig4 (49).

La reducción de la IgE, fue estudiada por cinco autores y las mismas se reportaron en el rango del 36-100%, siendo este último valor hallado por dos autores. (53, 60) *Espinosa Martos* halló la reducción, estadísticamente no significativa. (49).

Células

Contador, analizó la variación del contenido de leucocitos y halló una disminución del 86%-96% de la cantidad de leucocitos (P valor no reportado) luego de la pasteurización Holder. (43) El receptor de membrana para lipopolisacáridos CD 14 disminuyó un 88% (P<0,01). (45)

Citokinas

La disminución del interferón γ (IFN γ) fue reportada por *Delgado* y *Ewaschuck*, siendo considerada no significativa y significativa, respectivamente. (47, 51)

La variación del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α) fue analizada por tres estudios, coincidentes en reportar su disminución, pero no en su nivel de significancia estadística. (47, 49, 51)

La interleukina (IL) IL-1 β fue analizada por dos estudios y ambos mostraron que esta disminuyó tras la pasteurización, diferencia estadísticamente significativa para *Ewaschuck* y no significativa para *Espinosa-Martos*. (49, 51) La IL 2, IL 4, IL 5, IL 6, IL 13 y IL 17 mostraron una disminución estadísticamente no significativa. (47, 49, 51) La IL 7 mostró un incremento tras la pasteurización. (49) La IL 8 mostró una disminución no significativa (49), como así también mostró un incremento tras la pasteurización. (47, 51) En el caso de la IL 10, todos los autores mostraron una disminución posterior a la pasteurización Holder, diferencia considerada estadísticamente significativa para la

mayoría (47, 51, 71) excepto en un caso (49). La IL12p70 mostró un aumento del 170% aproximadamente (47) y una disminución. (49, 51)

La proteína quimiotáctica de monocitos (MCP1) mostró un aumento del 60% aproximadamente (47) mientras que por otro lado mostró una disminución, estadísticamente no significativa. (49)

La proteína inflamatoria de macrófagos 1 beta (MIP-1 β), analizada por *Espinosa-Martos* mostró una reducción luego de la pasteurización Holder, diferencia estadísticamente no significativa para el calostro y estadísticamente significativa para la leche madura. (49)

Factores de crecimiento

El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el factor de crecimiento transformante beta-1 y beta-2 (TGF- β 1 y TGF- β 2), el factor de crecimiento similar al factor de crecimiento epidérmico de unión a la heparina (HB-EGF) y el factor de crecimiento epidermal (EGF) mostraron una reducción luego de la pasteurización, diferencia estadísticamente significativa solo para HGF (51) y no significativa para el resto de los factores (49, 51, 71).

Por otro lado, el factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) se elevó luego de la pasteurización (49).

Marcadores de estrés oxidativo

Mientras que el hexanal se incrementó luego de la pasteurización, la capacidad de absorción de radicales de oxígeno (CARO) y el malonaldehído se redujeron, diferencias estadísticamente no significativas(48).

Hidrocarburos

Dentro del grupo de los hidrocarburos alifáticos, el 1,2,4-Trimetil-Ciclopentano Octano y Dodecano mostró una reducción, estadísticamente no significativa, mientras que el resto de los componentes estudiados mostró una reducción estadísticamente significativa ($P < 0,05$). Dentro del grupo de los hidrocarburos aromáticos, el tolueno y el resto de los componentes se redujeron, pero solo en el caso del tolueno la diferencia fue estadísticamente no significativa.(42)

Los ácidos carboxílicos, terpenos y ketonas mostraron una reducción estadísticamente significativa ($P < 0,05$). Las furanosas, piranosas y aldehídos se incrementaron luego del proceso de pasteurización. Los alcoholes se redujeron, pero la diferencia fue estadísticamente no significativa. (42)

Micronutrientes de gran importancia tales como el sodio, potasio, cloro, calcio y fósforo, no fueron estudiados por ningún autor incluido en esta revisión.

En la **Tabla N°6** se sintetizan los resultados hallados. En los casos en que existió un descenso se colocó el porcentaje del mismo y valor de significancia si el mismo fue proporcionado por el autor. Cuando el porcentaje no fue brindado por el autor y siempre que fuere posible, fue calculado. Cuando se observó un incremento, se lo diferenció con una flecha ascendente (\uparrow).

Tabla N°6: Resumen de resultados.

Componente	Variación post pasteurización	Referencia autor
Energía	2,8% (P valor no reportado)	16(54)
	2,9% (NS; P=0,17)	24(62)
Hidratos de carbono		
Lactosa	4,68% (NS)	2*(40)
	0,22% (NS)	11(49)
	% de la reducción no reportado (NS)	16(54)
	4,7% (NS)	17*(55)
	↑ 2,4% (P =0,036)	19*(57)
	0,5% (NS; P =0,427)	36(74)
Glucosa	3,68 % (NS)	11*(49)
	3,3% (NS; P=0,047)	19*(57)
	↑ 1,4%	24(62)
Oligosacáridos	0,66% (NS)	2*(40)
Glucosaminoglicanos	18% (NS)	6(44)
Gangliósidos	% de la reducción no reportado (NS)	13(51)
Polialcoholes		
Inositol	↑ 0,4% (NS)	11*(49)
	0,8% (NS; P =0,716)	19*(57)
Proteínas		
Proteínas totales	9,8% (NS)	17*(55)
	% de la reducción no reportado (NS)	20(58)
	13% (P<0,001)	22*(60)
	0,1% (NS; P=0,97)	24(62)
	17,4% (NS)	28*(66)
	3,9% (P<0,001)	36(74)
Glicoproteínas		
MBL	% de la reducción no reportado (NS)	7(45)
Aminoácidos libres		
Algunos aminoácidos§	% de la reducción no reportado (NS)	34(72)
Leucina y Arginina	↑ % no reportado (P<0,0001)	34(72)
Aspartato	% de la reducción no reportado (P<0,0027)	34(72)
Nitrógeno	% de la reducción no reportado (NS)	16(54)
Lípidos		
Totales	% de la reducción no reportado (NS)	14(52), 21(59), 23(61), 26(64), 31(69), 34(72)
	3,5% (P valor no reportado)	16(54)
	↑1% (P valor no reportado)	17*(55)
	8,9% (P<0,02)	24(62)
	3% (P<0,001)	36(74)
	Total AGS	% de la reducción no reportado (NS)

	↑ % no reportado	13(51)
Ac. Caprílico (C8:0)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)
Ac. Caprílico (C10:0)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)
	↑ % no reportado	13(51)
Ac. Laurico (C12:0)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)
	↑ % no reportado	13(51)
Ac. Mirístico (C14:0)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)
	↑ % no reportado	13(51)
	15% (NS)	37(75)
Ac. Pentadecanoico (C15:0)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)
Ac. Palmítico (C16:0)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)
	↑ % no reportado	13(51)
	8% (NS)	37(75)
Ac. Margárico (C17:0)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)
Ac. Esteárico (C18:0)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)
	↑ % no reportado	13(51)
	6% (NS)	37(75)
Ac. Lignocérico (C24:0)	% de la reducción no reportado (NS)	14(52)
Total AGMI	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 21(59)
	% de la reducción no reportado (P<0,06)	13(51)
Ac. Mirístico (C14:1)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 14(52)
Ac. Palmitoleico (C16:1)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 13(51), 37(75)
Ac. Oleico (C18:1n9)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 13(51)
	8% (NS)	37(75)
Ac. Vacénico (C18:1c11)	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
Total AGPI	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 13(51), 21(59)
Ac. Linoleico (C18:2 n6)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 13(51), 37(75), 21(59)
Ac. Linolénico (C18:3 n3)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 13(51), 14(52), 21(59)
	22% (P<0,05)	37(75)
Ac. Linolenico (C18:3 n6)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 14(52), 21(59)
Ac. Araquídico (C20:0 n6)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 14(52), 21(59)
Ac. Gendoico (C20:1n9)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47)

Ac. Ecoisadienoico (C20:2 n6)	% de la reducción no reportado (NS)	14(52), 21(59)
Ac. Gondoico (C20:1n6)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 21(59)
Ac. di-homo-gamma Linolénico (C20:3 n6)	% de la reducción no reportado (NS)	14(52), 21(59)
Ac. Araquidónico (C20:4 n6)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 13(51) , 21(59)
Ac. Eicosapentaenoico (C20:5 n3)	% de la reducción no reportado (NS)	14(52), 21(59)
Ac. Docosatetraenoico (C22:4 n6)	% de la reducción no reportado (NS)	14(52), 21(59)
Ac. Erucico (C22:1 n9)	% de la reducción no reportado (NS)	14(52)
Ac. Docosapentaenoico (C22:5 n3)	% de la reducción no reportado (NS)	13(51), 21(59)
	% de la reducción no reportado (NS)	14(52)
Ac. Docosapentanoico (C22:5 n6)	% de la reducción no reportado (NS)	13(51)
Ac. Docosahexanoico (C22:6 n3)	% de la reducción no reportado (NS)	9(47), 13(51), 14(52), 34(72), 21(59)
Minerales		
Hierro	12-14% (P <0,01)	8(46)
Cobre	4-9% (P<0,05)	8(46)
Cinc	2-3% (P<0,05)	8(46)
	% de la reducción no reportado (NS)	17(55)
Nucleótidos		
AMP, CMP, UMP	↑ (% no reportado)	25(63)
Vitaminas		
Vitamina A	9,1% (NS)	17*(55)
	32,5% (P valor no reportado)	27(65)
	34% (P <0,001)	30(68)
	% de la reducción no reportado (NS)	39(77)
Vitamina B2	% de la reducción no reportado (NS)	39(77)
Vitamina B3	10% (P valor no reportado)	15*(53)
	% de la reducción no reportado (NS)	20(58)
	31% (P <0,001)	39(77)
Vitamina B6	15% (P <0,001)	39(77)
Vitamina B12	48% (P valor no reportado)	15*(53)
	% de la reducción no reportado (NS)	20(58), 39(77)
Vitamina C	Total 20% y Ac. ascórbico 16,2% (P <0,005)	26*(64)

	Ac. ascórbico y ácido dehidroascórbico 12% y Ac. ascórbico 26% (P <0,05)	31(69)
	Total 36% (P<0,001)	39(77)
Vitamina D	10-20% (P< 0,05)	18(56)
	% de la reducción no reportado (NS)	39(77)
Vitamina E	α 25%, β 47%, γ 33% (P<0,005)	9(47)
	% de la reducción no reportado (NS)	26(64), 39(77)
	α 16,7%, γ 12,7% (P<0,005)	31(69)
Hormonas		
Adiponectina	32,8% (P<0,0001)	24(62)
Insulina	46,1% (P<0,0001)	24(62)
Eritropoyetina	% de la reducción no reportado (P=0,032)	33(71)
Enzimas		
Lactoferrina	% de la reducción no reportado (P valor no reportado)	1(39)
	91% (P<0,001)	3(41)
	56,8% (P valor no reportado)	12(50)
	65% (P valor no reportado)	15*(53)
	73% (P valor no reportado)	38(76)
Lisozima	59% (P<0,001)	3(41)
	23,7% (P valor no reportado)	12(50)
	↑ (% no reportado) ¥	15(53)
	35% (P valor no reportado)	20*(58)
	65-68% (P <0,001)	22*(60)
	44% (P <0,05) ¥	32(70)
	21,2% (NS) ¥	35(73)
	33% (P valor no reportado) ¥	38(76)
Lisina	↑ (% no reportado)	1(39)
Lipasa	100% (P < 0,005)	1(39)
	100% (P valor no reportado)	20(58)
	100% (P valor no reportado)	21(59)
Fosfatasa	100% (P valor no reportado)	20(58)
Amilasa	15% (P valor no reportado)	21(59)
Sal biliar lipasa dependiente	100% (P valor no reportado)	21(59)
Lactato	↑ (% no reportado)	23(61)
Inmunoglobulinas		
IgA	50% (P<0,001)	3(41)
	40% (P valor no reportado)	5(43)
	50-55% (P<0,003)	11(49)
	20% (P valor no reportado)	15(53), 20(58)
	34-62% (P=0,048)	22*(60)

	28,1% (P<0,01)	29*(67)
	20% (P<0,05)	32(70)
	49% (P<0,05)	35(73)
	33% (P valor no reportado)	38(76)
IgG	25% (P valor no reportado)	5(43)
	% de la reducción no reportado (NS, excepto para Ig4 P <0,043)	11(49)
	33% (P valor no reportado)	12(50)
	72-78% (P=0,022)	22*(60)
	23% (P<0,05)	32(70)
IgM	50% (P valor no reportado)	5(43)
	36-40% (NS)	11(49)
	100% (P valor no reportado)	15*(53)
	100% (P< 0,001)	22*(60)
	51% (P<0,05)	32(70)
IgE	↑ 74,6% (NS) calostro 0 % (NS) leche madura	11*(49)
Leucocitos	86-96% (P valor no reportado)	5(43)
CD 14	88% (P<0,01)	7(45)
Citokinas		
IFN γ	50% (NS)	9*(47)
	% de la reducción no reportado (P<0,05)	13(51)
FNT α	94,8% (P=0,005)	9*(47)
	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
	% de la reducción no reportado (P<0,05)	13(51)
IL-1 β	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
	% de la reducción no reportado (P<0,05)	13(51)
IL 10	24,2% (P=0,005)	9*(47)
	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
	% de la reducción no reportado (P<0,05)	13(51)
	% de la reducción no reportado (P=0,001)	33(71)
IL 8	↑ 40%	9*(47)
	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
	↑ (% no reportado)	13(51)
IL 2	% de la reducción no reportado (NS)	11(49), 13(51)
IL 4	% de la reducción no reportado (NS)	11(49), 13(51)
IL 5	% de la reducción no reportado (NS)	11(49), 13(51)
IL 6	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
IL 7	↑ (P<0,002) calostro; (P<0,003) leche madura)	11(49)

IL 12 p70	↑ 177%	9*(47)
	% de la reducción no reportado (NS)	11(49), 13(51)
IL 13	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
IL 17	30,7% (NS)	9*(47)
	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
MCP-1	↑ 61%	9*(47)
	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
MIP-1 β	% de la reducción no reportado (NS) calostro 37,5% (P<0,02) leche madura	11*(49)
Factores de crecimiento		
HGF	% de la reducción no reportado (P<0,05)	13(51)
TGF- β1	% de la reducción no reportado (NS)	33(71)
TGF- β2	% de la reducción no reportado (NS)	11(49)
HB-EGF	% de la reducción no reportado (NS)	13(51)
EGF	% de la reducción no reportado (NS)	33(71)
GM-CSF	↑ (% no reportado)	11(49)
FECG G-CSF	No detectable	11(49), 13(51)
Marcadores de estrés oxidativo		
CARO	% de la reducción no reportado (NS)	10(48)
Hexanal	↑ (% no reportado)	10(48)
Malonaldehído	% de la reducción no reportado (NS)	10(48)
Hidrocarburos alifáticos		
1,2,4-Trimetil-Ciclopentano Octano y Dodecano	% de la reducción no reportado (NS)	4(42)
Resto de los componentes	% de la reducción no reportado (P<0,05)	4(42)
Hidrocarburos aromáticos		
Tolueno	% de la reducción no reportado (NS)	4(42)
Resto de los componentes	% de la reducción no reportado (P<0,05)	4(42)
Ácidos carboxílicos	% de la reducción no reportado (P<0,05)	4(42)
Terpenos	% de la reducción no reportado (P<0,05)	4(42)
Aldehídos	↑ (% no reportado)	4(42)
Ketonas	% de la reducción no reportado (P<0,05)	4(42)
Furanosas y Piranosas	↑ 20% (P valor no reportado)	4(42)
Alcoholes	% de la reducción no reportado (NS)	4(42)

*: Porcentaje de la variación no reportado por el autor, pero calculado sobre la base de los valores absolutos.

§: Glicina, Alanina, Valina, Isoleucina, Tirosina, Fenilalanina, Glutamina, Prolina, Lisina, Histidina, Metionina, Treonina, Taurina y Serina.

¥: actividad de lisozima.

Existieron casos en que el autor brindó el P valor y el porcentaje de la variación. En otros casos, solo se brindó el P valor y los datos porcentuales fueron calculados a partir de los valores brindados por el estudio. En otros casos, el porcentaje de variación no fue informado y no pudo ser calculado ya que el estudio no brindó los valores para poder realizarlo.

Discusión

La presente revisión, muestra que existe una gran variabilidad en los datos reportados por la literatura científica relacionada con los efectos de la pasteurización Holder sobre los componentes de la LH. De un total de 39 estudios incluidos en la revisión, se observan coincidencias en los resultados reportados para la disminución de la energía, proteínas totales, ácido linoleico, ácido linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido docosahexanoico, vitamina A, vitamina C, vitamina D, lactoferrina, lipasa, IgA, IgG e IgM. Existe un amplio consenso en el reporte de la disminución de lactosa, lípidos totales y lisozima. Los resultados relacionados con moléculas con actividad biológica específicas, tales como las citokinas y factores de crecimiento muestran resultados discordantes. Es importante resaltar que los niveles de significancia otorgados por cada autor, en general no son coincidentes o similares.

Una posible explicación para esta variabilidad de los resultados, podría deberse a la gran heterogeneidad de protocolos aplicados para cada uno de los estudios. Entre las principales diferencias observadas, se encuentran el tamaño muestral, diferentes tiempos y condiciones de almacenamiento prepasteurización (congelación o refrigeración), diferentes tiempos y condiciones de almacenamiento postpasteurización y pre análisis de laboratorio, así como también, diferentes métodos de análisis bioquímico para un mismo componente (por ejemplo, para proteínas, BCA, índice de refracción y método de Lowry). Otra posible fuente de variabilidad, es la diversidad de volumen pasteurizado el cual, en ciertos casos, fue representado por pequeñas alícuotas. Por último, otro factor que podría ser tenido en cuenta para explicar las diferencias halladas, es la calidad y el tipo de pasteurizador utilizado, dado que no se utilizaron los mismos modelos en todos los casos.

Tal como se ha mencionado y a pesar de existir muchas técnicas para pasteurizar la LH, se considera al método Holder como el método más apropiado y, la mayoría de los BLH apoya y sigue esta recomendación. Su efecto sobre los componentes nutricionales e inmunológicos de la LH se muestra en muy pocas revisiones extensas de la literatura. Una de éstas revisiones, es la realizada por *Ewaschuck et al*, (12) quien realizó una revisión del tipo cualitativa en la cual se compararon 21 estudios. En líneas generales, este estudio reportó que los lípidos totales no fueron afectados, excepto el ácido linoleico y el ácido linolénico, que se redujeron. Por otro lado, para las proteínas se reportaron resultados contradictorios y para los hidratos de carbono, en particular la lactosa, no se reportaron variaciones. Los minerales y las vitaminas en general sobrevivieron a la pasteurización, excepto la vitamina B12, la cual se redujo. El Cinc, hierro y cobre mantuvieron niveles considerables. Componentes inmunológicos de importancia tales como la Ig M, linfocitos, células T y células B se reportaron como completamente destruidos, mientras que la Ig A, lactoferrina, lisozima y eritropoyetina mostraron valores variables de reducción. Algunos factores de crecimiento tales como IGF-1 y IGF-2 se redujeron mientras que otros tales como la EGF se mantuvieron estables. Los oligosacáridos, responsables de las características bifidogénicas de la LH no fueron afectados. Dado que *Ewaschuck et al* relevó los efectos de la temperatura sobre la

composición de la LH, pero comparando diferentes tipos de tratamientos térmicos (62,5°C 30 minutos -pasteurización Holder-, 56-59°C, 40-55°C, 62°-72° de 5 segundos a 30 minutos de duración), esta variabilidad muestra la principal limitación de este estudio y dificulta la comparabilidad de sus resultados con el presente trabajo. Se observan coincidencias con el mismo en la disminución reportada de ácido linoleico, ácido linolénico, lactoferrina, lipasa y las inmunoglobulinas A, G y M.

Una revisión más reciente, publicada por *Peila et al*, (13) incluyó 44 estudios y comparó la variación de los componentes de la LH antes y después de la pasteurización. Esta revisión, halló resultados contradictorios en la variación energética. En el caso de las proteínas, halló resultados discordantes, aunque la mayoría de los estudios mostraron que no afectó el contenido proteico. La mayoría de los estudios mostraron que el perfil de ácidos grasos totales no se afectó por la pasteurización. Los hidratos de carbono, en particular la lactosa, los glucosaminoglicanos y los oligosacáridos no mostraron diferencias significativas postpasteurización. Ciertos aminoácidos, tales como la cistina y metionina mostraron una variación en su contenido no significativa. En el caso de la lisina, los resultados fueron contradictorios. La evidencia sobre el efecto de la pasteurización para las vitaminas hidrosolubles fue contradictoria para el caso de B12, y B9, mientras que se observó estabilidad en la B2, biotina y B5, y reducción en la vitamina C. En el caso de las vitaminas liposolubles, la vitamina D se mostró estable y las vitaminas A y E mostraron resultados contradictorios. El cinc no se mostró afectado significativamente. Para el caso de las inmunoglobulinas, los resultados indicaron claramente que son uno de los componentes principalmente afectados. Enzimas, tales como la lactoferrina y lisozima, mostraron una reducción porcentual variable. En el caso de las citocinas, existieron componentes que no fueron afectados significativamente por la pasteurización tales como IL1 β , IL2, IL4, IL5, IL6, IL 10, IL12, IL13, IL17, interferón γ , FNT α . En resumen, al igual que la presente revisión, los resultados hallados por *Peila et al* reportaron resultados variables, debido probablemente a la heterogeneidad de los mismos y que la misma abarcó más de cinco décadas de estudios, lo cual podría evidenciar diferencias en la capacidad de degradar componentes de los pasteurizadores más nuevos con respecto a los más antiguos. Si bien este trabajo, comparte similares características en los criterios de inclusión y exclusión utilizada por *Peila et al*, el análisis de los resultados se realiza de manera diferente. *Peila et al* contempla sus resultados a partir de su nivel de significancia y no desde el comportamiento o tendencia (aumento o reducción porcentual) mostrada por cada componente. Se encuentran similares consideraciones en la disminución del ácido linoleico, vitamina C, lactoferrina, lisozima, lipasa, e inmunoglobulinas A, G, y M. También se hallan resultados discordantes en la variación de las interleukinas.

Tomando como punto de comparación las otras revisiones, el presente trabajo posee como fortalezas que presenta una gran cantidad de estudios, los cuales han sido seleccionados estrictamente y que, probablemente es una de las pocas revisiones en la temática realizada en idioma español.

Su principal debilidad radica en la inclusión de estudios que, si bien han sido incluidos contemplando criterios estrictos, estos poseen una gran heterogeneidad en sus protocolos; (lo cual en realidad sería una debilidad a nivel de generalización de sus conclusiones) y, por otro lado, este trabajo evalúa tan solo una etapa (de todas) por las que debe atravesar la leche donada, sin embargo, esto excede el objetivo de la revisión. Tal como se ha mencionado, la pasteurización es tan solo una etapa más dentro del procesamiento dentro de un BLH, y la misma como tal no constituye por sí sola un determinante de las pérdidas de componentes esenciales de la LH. Lo cual, resalta la

necesidad de reforzar las consideraciones de otros determinantes del resultado más allá de la pasteurización.

Finalmente, los resultados de esta revisión podrían tener implicancias para sentar nuevas bases para la investigación y para la toma de decisiones y recomendaciones a nivel de la salud pública. A su vez, denota que también serían necesarias nuevas investigaciones que puedan responder que ocurre con la composición de la leche a lo largo de todas las etapas requeridas en un BLH (refrigeración, congelación, descongelación, administración). Por otro lado, estos resultados muestran que la fortificación de la LH y la suplementación de nutrientes son elementos esenciales de la práctica clínica de la atención de los niños internados (en particular de los neonatos) para lograr cubrir adecuadamente los requerimientos a pesar de las pérdidas de nutrientes ocurridas durante la pasteurización. Al momento del conocimiento científico actual, las pérdidas de componentes inmunológicos son inevitables, por lo cual, resulta esencial que en la práctica clínica diaria se aúnen los esfuerzos de los equipos de salud para apoyar a las madres lactantes para que puedan iniciar y sostener la lactancia, y brindar su leche a sus propios hijos mediante un CLM, siempre que esto fuere posible.

Conclusión

Los resultados de esta revisión muestran que la LH sometida a pasteurización presenta cambios en su composición nutricional, como así también en sus componentes inmunológicos, enzimáticos y celulares en comparación con la LH cruda (no sometida a tratamiento térmico). Este tipo de tratamiento afecta a la mayoría de los componentes con diferente variabilidad, siendo dificultoso cuantificar los niveles de degradación reportados.

Nutrientes de vital importancia tales como proteínas, ácidos grasos esenciales, vitaminas A, C, y D, enzimas como la lactoferrina y la lipasa y las inmunoglobulinas; reportaron una reducción en todos los autores que los analizaron, siempre con porcentajes variables y con diferentes niveles de significancia estadística. Por otro lado, existió un amplio consenso en el reporte de la disminución de lactosa, lípidos totales y lisozima, nuevamente también con porcentajes variables y diferentes niveles de significancia estadística. Los resultados relacionados con moléculas con actividad biológica específicas, tales como las citokinas y factores de crecimiento mostraron resultados discordantes. Sin embargo, la evidencia científica actual muestra que los beneficios de la LH parecen conservarse aún luego de la pasteurización, lo cual muestra que la misma es capaz de preservar ciertas propiedades nutricionales como biológicas relevantes, aún a expensas de la reducción.

Esta revisión confirma la necesidad de que nuevas investigaciones se orienten a confirmar sus resultados, procurando una mejor uniformidad de protocolos para evitar potenciales sesgos y así poder comprender, cuales son los efectos de la pasteurización en la LH, con mayor rigor científico. Por otro lado, una mayor cantidad estudios deberían orientarse a la búsqueda de métodos alternativos de tratamiento, cuyo fin sea evaluar si nuevas técnicas de tratamiento térmico podrían brindar un mejor balance entre la pérdida de nutrientes y la seguridad microbiológica. Por último, deberían iniciarse también nuevas líneas de investigación que procuren conocer las posibles alteraciones ocurridas a lo largo de toda la cadena de procesamiento.

Análisis de sesgos

Según el Manual de Revisiones Sistemáticas Cochrane, pueden existir varios tipos de sesgo entre ellos, el sesgo de publicación, sesgo de lapso de tiempo, sesgo de publicación duplicada, sesgo de ubicación, sesgo de citación, sesgo de idioma y sesgo de informe de resultado. (78)

A los efectos de esta revisión, se analizan los sesgos por los cuales la misma podría haberse visto afectada.

Sesgo de publicación:

- Pudo haber ocurrido que existan estudios que hayan encontrado resultados negativos o efectos indeseados de la pasteurización sobre la LH y, por lo tanto, hayan retrasado su publicación (sesgo de lapso de tiempo) o directamente permanezcan sin publicarse y no estar incluidos en la revisión.

Sesgo de ubicación:

- Dentro de esta revisión no fueron incluidos motores de búsqueda tales como Ovid, Embase o Cinhal, como tampoco bibliografía proveniente de la llamada “literatura gris”.

Sesgo de citación:

- Dado que esta revisión incluyó las citas bibliográficas dentro de la metodología para la selección de estudios, este sesgo podría estar presente.
La recuperación de la bibliografía mediante el examen de las listas de referencias puede producir una muestra sesgada de estudios. Pueden existir muchas posibles motivaciones particulares para citar o no determinado artículo. (78)

Sesgo de idioma:

- Si bien la búsqueda fue realizada en tres idiomas (inglés, español y portugués), con lo cual podría afirmarse que se incluye una gran cantidad de estudios que, si la misma hubiera sido realizada solo en idioma español, a su vez se contempla que quedaron sin incluirse ensayos publicados en idioma francés o alemán, por ejemplo.

Finalmente, si bien en esta revisión se aplicaron de manera clara los criterios de inclusión y de exclusión de manera de limitar los sesgos, no se analizó la validez de los ensayos incluidos. Por otro lado, la heterogeneidad entre los diferentes estudios que se combinan, podrían afectar de alguna manera las conclusiones del estudio.

Propuesta

Tal como se ha mencionado anteriormente, la recomendación actual de los equipos es que la alimentación con leche de la propia madre debe ser la primera elección. Cuando esto no fuere posible, la siguiente opción es la provisión de LH pasteurizada, aquella proveniente de un BLH. Si bien la LHP podría ser brindada a cualquier niño internado que no recibe leche de su propia madre, por el momento, es principalmente destinada a niños prematuros o gravemente enfermos, no sólo por sus ventajas y beneficios con respecto a las fórmulas artificiales sino también porque es recurso escaso en las instituciones de salud.

Históricamente, la alimentación enteral en recién nacidos enfermos o muy pequeños se veía comúnmente retrasada por varios días o semanas después del nacimiento, debido al compromiso respiratorio y a la preocupación del equipo de salud de que la alimentación enteral podría agravar la enfermedad o causar enterocolitis necrotizante. Sin embargo, debido a que la secreción de hormonas intestinales y la motilidad intestinal en prematuros son estimuladas con la ingestión de leche, el retraso en iniciar la alimentación puede disminuir la adaptación del tracto gastrointestinal, resultando en intolerancias posteriores. (79)

Actualmente, la recomendación nutricional para los niños prematuros es proveer un soporte nutricional adecuado por vía enteral y parenteral desde el primer día de vida, práctica que ha resultado en una reducción del tiempo necesario para la recuperación del peso y menor retardo de crecimiento extrauterino al egreso hospitalario. En este sentido, siempre que las condiciones clínicas lo permitan, la nutrición del niño prematuro idealmente debe contemplar lo que se denomina como nutrición enteral mínima (NEM). La NEM es la administración de LH o fórmula artificial entera, en cantidades que no tienen consecuencia nutricional y es mantenida por varios días, mientras que la nutrición parenteral es la fuente principal de nutrientes. La NEM es beneficiosa para el prematuro ya que, además de ser una medida eficaz para promover la nutrición trófica del enterocito y la adaptación del intestino, genera un estímulo neuroendocrino. La NEM puede ser iniciada con 1-2 ml cada 3 a 6 horas en el primer o segundo día de vida, aumentando progresivamente de a 20ml/kg/día hasta llegar a los 120ml/kg/día, lo que se conoce como nutrición enteral completa. (8)

La LH como única fuente de nutrientes en prematuros puede ser deficitaria en energía, proteínas, minerales y algunas vitaminas, durante la etapa de crecimiento compensatorio posnatal, por lo cual, es necesaria su fortificación. Un fortificador de LH, es un suplemento que mejora la composición nutricional de la LH en nutrientes críticos, para satisfacer el requerimiento del niño prematuro y, en consecuencia, mejorar a corto plazo el crecimiento en peso, longitud corporal y perímetro cefálico, e incrementar el contenido mineral y el balance nitrogenado sin producir efectos adversos a corto y largo plazo. Puede ser utilizado tanto en la LH cruda (proveniente del CLM) como en la LH pasteurizada. Con el agregado de fortificadores se logra aumentar aproximadamente las calorías en un 20%, las proteínas y los hidratos de carbono en un 40%, el calcio en un 100% y el cinc en un 200%. (8)

El Comité de Nutrición de la *Canadian Pediatric Society* recomienda para el período de crecimiento estable, el uso de LH fortificada, cuando el aporte de leche materna es entre 50 a 100 ml/kg/día como alimento de elección para prematuros con un peso de nacimiento menor a 1800g y para

prematuros con edad gestacional menor a 34 semanas. Cuando el niño ya es capaz de amamantar efectivamente (entre las 34 y 38 semanas y 1800g a 2000g) y crece adecuadamente, se debe suspender la fortificación. (8)

En el año 2010, la *European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition* (ESPGHAN) publicó las recomendaciones nutricionales y de energía para niños prematuros, basadas en el “feto de referencia”, es decir, considerando una retención similar a las condiciones intrauterinas. Los rangos aconsejados de nutrientes son expresados en kilogramos de peso por día y cada 100 kilocalorías. (80) **Ver Tabla N°7**

Tabla N°7: Ingesta recomendada de macro y micronutrientes para prematuros.

Componente	kg/día	c/100 kcal
Energía (kcal)	110-135	-
Proteínas (g)		
- para 1-1.8kg de peso	3,5-4,0	3,2-3,6
- para <1kg de peso	4-4,5	3,6-4,1
Lípidos	4,8-6,6	4,4-6
-Ácido linolénico (mg)	385-1540	350-1400
-DHA (mg)	12-30	11-27
-Ácido araquidónico (mg)	18-42	16-39
Hidratos de carbono (g)	11,6-13,2	10,5-12
Hierro (mg)	2-3	1,8-2,7
Cinc (mg)	1,1-1,2	1-1,8
Cobre (µg)	100-132	90-120
Sodio (mg)	69-115	63-105
Potasio (mg)	66-132	60-120
Cloro (mg)	105-177	95-161
Calcio (mg)	120-140	110-130
Fósforo (mg)	60-90	55-80
Magnesio (mg)	8-15	7,5-13,6
Selenio (µg)	5-10	4,5-9
Yodo (µg)	11-55	10-50
Vitamina A (µg RE)	400-1000	360-740
Vitamina D (UI)	800-1000	-
Vitamina E (mg)	2,2-11	2-10
Vitamina K (µg)	4,4-28	4-25
Vitamina B1, tiamina (µg)	140-300	125-275
Vitamina B2, riboflavina (µg)	200-400	180-365
Vitamina B3, niacina (µg)	380-5500	345-5000
Vitamina B6, piridoxina (µg)	45-300	41-273
Vitamina B12, cobalamina (µg)	0,1-0,77	0,08-0,7
Ácido fólico (µg)	35-100	32-90
Vitamina C, ácido ascórbico (mg)	11-46	10-42
Acido pantoténico (mg)	0,33-2,1	0,3-1,9
Biotina (µg)	1,7-16,5	1,5-15

Fuente: Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: Commentary From the European of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(1):85-91.

Para poder realizar una propuesta, se ideó una comparación de la composición nutricional de una leche pretérmino transicional sometida a pasteurización versus la recomendación ESPGHAN cada 100 kcal. Este cálculo teórico fue realizado sobre la base de porcentajes de rangos de variación hallados en esta revisión. Es importante aclarar que, tal como se ha mencionado, en la revisión realizada prácticamente en ningún caso se hallaron valores exactamente coincidentes de disminución para un mismo componente, por lo que, a los fines de este cálculo, se contempló el valor “máximo de disminución” (independientemente de haberse considerado significativa o no significativa esa reducción) con el objetivo de contemplar si, dado este caso, se llegaba a cubrir con el rango inferior recomendado por la ESPGHAN cada 100 kcal. ¹**Ver Tabla N°8.**

¹ Para los hidratos de carbono, el rango se encontró entre un 0,2%-4,7%. El valor utilizado para el cálculo fue 4,7%.

Para las proteínas, el rango se encontró entre un 0,1%-17,4%. El valor utilizado para el cálculo fue 17,4%.

Para los lípidos, el rango se encontró entre un 3%-8,9%. El valor utilizado para el cálculo fue 8,9%.

Para la vitamina A, el rango se encontró entre un 9%-34%. El valor utilizado para el cálculo fue de 34%.

Para la vitamina D, el rango encontrado fue entre 10%-20%. El valor utilizado para el cálculo fue del 20%.

Para la vitamina E, el rango encontrado para las diferentes isoformas fue entre 12%-47%. El valor utilizado para el cálculo fue del 47%.

Para la vitamina C, el rango encontrado fue de entre 20-36%. El valor utilizado para el cálculo fue del 36%.

Tabla N°8: Comparación composición nutricional de leche humana transicional pretérmino fortificada sin pasteurizar versus misma leche fortificada pasteurizada. Cumplimento de la recomendación ESPGHAN nutriente c/100 kcal.

Componente	4,4g fortificador (2 sobres)	100ml LH pretérmino transicional (6-10 días)	100ml de LH fortificada	Aporte de (A)+(B) c/100 kcal	100ml de leche pretérmino transicional pasteurizada estimado según revisión	100 ml de leche pretérmino transicional pasteurizada fortificada	Aporte de (A) + (E) c/100 kcal
	(A)	(B)	(A)+(B)	(D)	(E)	(A) + (E)	(F)
Energía (kcal)	15	66	81	-	64	79	-
Proteínas (g)	1,1	1,9	3	3,7	1,56	2,66	3,37§§
Lípidos	0	3,4	3,4	4,19	3,09	3,09	3,91
Hidratos de carbono (g)	2,7	6,3	9	11,1	6	8,7	11,01
Sodio (mg)	35	26,67	61,67	76,13	NA	NA	NA
Potasio (mg)	23	52,65	75,65	93,3	NA	NA	NA
Cloro (mg)	25	75,61	100,61	124,2	NA	NA	NA
Calcio (mg)	66	16	82	101,23	NA	NA	NA
Fósforo (mg)	38	15,19	53,19	65,66	NA	NA	NA
Magnesio (mg)	5	2,64	2,94	3,62	NA	NA	NA
Cinc (mg)	0,61	0,65	1,26	1,55	0,63	1,24	1,57
Vitamina A (mcg RE)	232	15	247	304	9,9	241,9	306,2
Vitamina D3 (mcg)	5	0,1	5,1	6,29 †	4	4,1	5,18 †
Vitamina E (mg-αTE)	2,6	0,18	2,78	3,43	0,08	2,68	3,39
Vitamina K (mcg)	6,4	0,07	6,47	7,98	NA	NA	NA
Vitamina C (mg)	12	5,9	17,9	22,09	3,77	15,77	19,96

Fuente:

Composición nutricional fortificador: Nutriprem Vademecum Nutricia Bagó 2017 (Recomendación 2 sobres/cada 100ml de LH).

Composición nutricional LH pretérmino transicional: Tudehope D. J Pediatr 2013. Excepto para vitamina C, valor para calostro (parto término) de Lawrence RA, Breastfeeding: A guide for the medical profession. 6th ed. 2005.

NA: No aplica. El componente no fue analizado en la revisión.

** no cubre recomendación para 1-1.8kg de peso cada 100 kcal según ESPGHAN.

§§ no cubre recomendación para <1kg de peso cada 100 kcal según ESPGHAN.

† para Vitamina D, no hay recomendación cada 100 kcal.

En relación a los aportes de la LH pasteurizada fortificada se observa que:

- En el caso de las proteínas, considerando pérdidas teóricas en el orden del 17%, la cantidad aportada por la LH pasteurizada fortificada podría ser deficiente con respecto a la recomendación ESPGHAN para aquellos niños prematuros de menos de 1000g de peso.
Recomendación: Podría ser necesario realizar ajustes en el aporte de proteínas en prematuros de menos 1000g de peso. El mismo podría ser cubierto en la primera etapa (de transición) mediante el aporte de proteínas por vía parenteral y posteriormente, alcanzar su requerimiento mediante la utilización de fortificadores proteicos.
- En el caso de los lípidos, considerando las pérdidas teóricas en el orden de un 8,9% la cantidad aportada por la LH pasteurizada fortificada podría ser deficiente con respecto a la recomendación ESPGHAN cada 100 kcal.
Recomendación: Podría ser necesario realizar ajustes en el aporte de lípidos en este grupo. Sin embargo, los aportes logran ser los recomendados a través de la nutrición parenteral. Una vez finalizada la misma, durante el período de recuperación nutricional, deberá tenerse en cuenta el aumento adecuado de peso. De todos modos, es importante tener en cuenta que el contenido y calidad de los lípidos son la LH representan el componente más variable a lo largo de las etapas de la lactancia e incluso dentro de una misma extracción. Por lo cual, sería necesario poner énfasis en la enseñanza a las madres en aspectos importantes relacionados con este componente como, por ejemplo, el vaciado completo de la mama, para llegar a obtener la leche que más grasa posee (la que se obtiene al final de una extracción).
- En el caso de la vitamina A, considerando pérdidas teóricas en el orden del 34%, la cantidad aportada por la LH pasteurizada fortificada podría ser deficitaria con respecto a la recomendación ESPGHAN cada 100 kcal.
Recomendación: Se refuerza la necesidad de suplementar esta vitamina en niños prematuros. En la práctica habitual suplementa 400-800 UI.

En resumen, si bien en el proyecto la propuesta fue generar recomendaciones para adecuar la fortificación y/o suplementación de macronutrientes y/o micronutrientes de la LH pasteurizada, dado que esto no sería estrictamente necesario se realiza una reflexión final.

Tal como se ha mencionado, algunos macro y micronutrientes disminuyen en grados variables como causa de la pasteurización. De todas maneras, los requerimientos del prematuro logran ser provistos adecuadamente a través de la alimentación parenteral en gran medida. No por ello, debe olvidarse la importancia de la LH como alimento específico para la propia especie y que no existe fórmula o suplemento alguno que pueda suplir los componentes inmunológicos aportados por la LH, los cuales sí revisten una pérdida importante luego de la pasteurización. Sin dudas, en este sentido es clave el rol de los CLM. Sin embargo, a pesar de lo anteriormente mencionado, es importante remarcar la importancia de la función de los BLH, dado que su presencia constituye una herramienta esencial para la nutrición enteral mínima o manejo precoz de la nutrición del prematuro para que pueda recibir LH en lugar de fórmula, en tanto la leche de la propia madre esté disponible o disponible en las cantidades necesarias (si esto fuere posible).

Anexos

Estructura PRISMA

Lista de ítems a incluir para realizar en una revisión sistemática (con o sin meta análisis). (81)

- 1) Título
- 2) Resumen
- 3) Fundamentación de la revisión
- 4) Objetivos
- 5) Protocolo y registro
- 6) Criterios de elegibilidad
- 7) Fuentes de información
- 8) Búsqueda
- 9) Selección de estudios
- 10) Proceso de recolección de datos
- 11) Lista de la información
- 12) Riesgo de sesgo (en estudios individuales)
- 13) Medidas de resumen
- 14) Síntesis de los resultados
- 15) Riesgo de sesgo (en estudios transversales)
- 16) Análisis adicionales
- 17) Resultados: selección de estudios
- 18) Características de los estudios
- 19) Riesgo de sesgos de los estudios incluidos
- 20) Resultados de los estudios individuales
- 21) Síntesis de los resultados
- 22) Riesgo de sesgo de estudios transversales
- 23) Análisis adicionales
- 24) Resumen de la evidencia
- 25) Limitaciones del estudio
- 26) Conclusiones
- 27) Financiamiento

Acrónimos y glosario

Banco de Leche Humana e(BLH): centro especializado dentro de un CLM, responsable del procesamiento, control de calidad de la LH donada y, una vez pasteurizada, responsable de su distribución. La expresión “Banco de Leche Humana” es equivalente a “Banco de Leche Materna”.

Centro de Lactancia Materna (CLM): ámbito especializado dentro de una institución con internación neonatal y/o pediátrica, responsable de la promoción, protección y apoyo a la LM que asegura los medios y el apoyo necesarios para que las madres de los niños allí internados puedan extraerse leche y que la misma sea administrada a sus propios hijos.

Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna (CICSLM): El Código es un conjunto de recomendaciones dirigidas a regular la comercialización de los sucedáneos de la leche materna, los biberones y las tetinas. El objetivo del Código es frenar la comercialización agresiva e indebida de sustitutos de la leche materna. En 1981, la 34.^a Asamblea Mundial de la Salud aprobó el Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna como requisito mínimo para proteger y fomentar la alimentación adecuada del lactante y del niño pequeño.

Donante: toda mujer que, voluntaria y desinteresadamente, dona parte de su producción láctea en concordancia con Resolución 1930/2011 del Ministerio de Salud de la Nación.

LM exclusiva: Alimentación exclusiva con LH sin otros alimentos o bebidas.

LM continuada: Alimentación con LH más allá del año de edad del niño.

LH (LH): secreción láctea producida por la mujer en etapa de lactancia.

LH cruda o extraída: LH que no recibió tratamiento térmico de pasteurización.

LH pasteurizada: LH sometida al tratamiento térmico de pasteurización.

Pasteurización Holder: Pasteurización: tratamiento térmico, conducido a 62,5°C por 30 minutos, aplicado a la LH extraída, con el objetivo de desactivar 100% de los microorganismos patógenos y 99,99% de la microbiota saprofita, equivaliendo a un tratamiento 15°D para inactividad térmica de la *Coxiella burnetti*.

Prematuros/as: Todo niño nacido antes de las 37 semanas completas de gestación o menores de 259 días a partir de la última semana de menstruación. El nacimiento prematuro puede clasificarse a su vez puede subdividirse según edad gestacional en: prematuro extremo (<28 semanas de gestación), muy prematuro (28 a 32 semanas de gestación), prematuro moderado (32 a 34 semanas de gestación) o prematuro tardío (34 a 37 semanas de gestación).

Sucedáneo de la leche materna: todo alimento comercializado o de otro modo presentado como sustitutivo parcial o total de la leche materna, sea o no adecuado para ese fin.

Bibliografía

1. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS. How many child deaths can we prevent this year? *The Lancet*. 2003;362:65-71.
2. Victora C, Bahl R, Barros A, França C, Horton S, Krasevec J, et al. La LMen el Siglo XXI: epidemiología, mecanismos y efectos a lo largo de la vida. *Lancet*. 2016;387:475-90.
3. Organización Mundial de la Salud. Estrategia mundial para la alimentación del lactante y el niño pequeño. 55ª Asamblea Mundial de la Salud. Informe de la Secretaria. Ginebra; 2002.
4. American Academy of Pediatrics Policy Statment. Breastfeeding and the Use of Human Milk. *Pediatrics*. 2012;129(3):e827-e41.
5. Sociedad Argentina de Pediatría. Guía de alimentación para niños sanos de 0 a 2 años. Sociedad Argentina de Pediatría Buenos Aires; 2001.
6. Position of the American Dietetic Association: Promoting and Supporting Breastfeeding. *Journal of the American Dietetic Association*. 2009;109(11):1926-42.
7. Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, Ministerio de Salud de la Nación, Organización Mundial de la Salud y Organización Panamericana de la Salud. Lactancia, promoción y apoyo en un hospital amigo de la madre y el niño. Buenos Aires; 2013.
8. Ministerio de Salud de la Nación. Nutrición del Niño Prematuro. Recomendaciones para las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015.
9. Almeida J, Novak F, Almeida C, Chave R, Araujo F, Garrido J. Normas técnicas RedBLH-Br para bancos de LH . Brasilia, Brasil: Ministerio de Salud. Centro de Referencia Nacional para Bancos de LH . Fundación Oswaldo Cruz. Instituto Fernandes Figueira; 2005.
10. National Institute for Health and Care Excellence. Donor milk banks: the operation of donor milk bank services. 2010.
11. Matamoros N, Disalvo L, Santandreu F, Varea A, Martins E, Sager G, et al. Contenido de vitamina A en leche materna madura después de la pasteurización: requerimientos nutricionales del lactante. *Rev Argent Salud Pública*. 2014;5(19):11-6.
12. Ewaschuk JB, Unger S, Harvey S, O'Connor DL, Field CJ. Effect of pasteurization on immune components of milk: implications for feeding preterm infants. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2011;36(2):175-82.
13. Peila C, Moro GE, Bertino E, Cavallarin L, Giribaldi M, Giuliani F, et al. The Effect of Holder Pasteurization on Nutrients and Biologically-Active Components in Donor Human Milk: A Review. *Nutrients*. 2016;8(8).
14. Organización Mundial de la Salud. Código Internacional de Comercialización de Sucedáneos de la Leche Materna. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1981.
15. Ministerio de Salud de la Nación. La alimentación de los menores de 2 años. Resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2010.
16. Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia. Situación de la LMen Argentina. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015.
17. Organización Mundial de la Salud. Indicadores para evaluar las prácticas de la alimentación del lactante y del niño pequeño. Parte 1: definiciones. Washington: Organización Mundial de la Salud; 2008.

18. Lawrence RA, Lawrence RM. Breastfeeding: a guide for the medical profession. Chapter 4 Biochemistry of human milk. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 105-70.
19. Macías SM, Rodríguez S, Ronayne de Ferrer P. Leche materna: composición y factores condicionantes de la lactancia. *Arch Argent Pediatr*. 2006;104(5):423-30.
20. Christen L, Lai CT, Hartmann B, Hartmann PE, Geddes DT. Ultraviolet-C Irradiation: A Novel Pasteurization Method for Donor Human Milk. *PLoS One*. 2013;8(6):e68120.
21. Tudehope D. Human milk and the nutritional needs of preterm infants. *J Pediatr*. 2013;162(3):S17-25.
22. Rollins NC, Bhandari N, Hajeebhoy N, Horton S, Lutter CK, Martines JC, et al. Why invest, and what it will take to improve breastfeeding practices? *The Lancet*. 2016;387(10017):491-504.
23. Ministerio de Salud de la Nación. Directrices para la Organización y el Funcionamiento de los Bancos de LH en Establecimientos Asistenciales. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2015.
24. Montjaux-Regis N, Cristini C, Arnaud C, Glorieux I, Vanpee M, Casper C. Improved growth of preterm infants receiving mother's own raw milk compared with pasteurized donor milk. *Acta Paediatr*. 2011;100(12):1548-54.
25. Schanler R, Lau C, Hurst N, Smith E. 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):400-6.
26. Jones F. History of North American Donor Milk Banking: One Hundred Years of Progress. *J Hum Lact*. 2003;19(3):313-8.
27. Guidelines for the establishment and operation of human milk banks in Kwazulu-Natal. South Africa: Human Milk Banking Association of South Africa; 2014.
28. Arslanoglu S, Bertino E, Tonetto P, De Nisi G, Ambruzzi A, Biasini A, et al. Guidelines for the establishment and operation of a donor human milk bank. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(2):1-20.
29. Britos S, O'Donnell A, Ugalde V, Clacheo R. Programas alimentarios en Argentina. Buenos Aires: Centro de Estudios Sobre Nutrición Infantil; 2003.
30. Reporte de datos de producción de Bancos de Leche 2017. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección Nacional de Maternidad, Infancia y Adolescencia
31. Picaud J-C, Buffin R. Human Milk-Treatment and Quality of Banked Human Milk. *Clin Perinatol*. 2017;44(1):95-119.
32. Eglash A, Simon L. ABM Clinical Protocol #8: Human Milk Storage Information for Home Use for Full-Term Infants, Revised 2017. *Breastfeed Med*. 2017;12(7).
33. Rogers SP, Hicks PD, Hamzo M, Veil LE, Abrams SA. Continuous Feedings of Fortified Human Milk Lead to Nutrient Losses of Fat, Calcium and Phosphorous. *Nutrients*. 2010;2:230-40.
34. Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(3):F169-75.
35. Arslanoglu S, Corpeleijn W, Moro G, Braegger C, Campoy C, Colomb V, et al. Donor human milk for preterm infants: current evidence and research directions. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57:535-42.
36. Quigley M, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Systematic Rev*. 2014(4):CD002971.
37. Utrera Torres M, Medina Lopez C, Vazquez Roman S, Alonso Diaz C, Cruz-Rojo J, Fernandez Cooke E, et al. Does opening a milk bank in a neonatal unit change infant feeding practices? A before and after study. *Int Breastfeed J*. 2010;5:4.

38. Wight N. Donor human milk for preterm infants. *J Perinatol*. 2001;21:249-54.
39. Baro C, Giribaldi M, Arslanoglu S, Giuffrida MG, Dellavalle G, Conti A, et al. Effect of two pasteurization methods on the protein content of human milk. *Front Biosci* 2011;E3 818-29.
40. Bertino E, Coppa GV, Giuliani F, Coscia A, Gabrielli O, Sabatino G, et al. Effects of Holder pasteurization on human milk oligosaccharides. 2008;21(2):381-5.
41. Christen L, Lai CT, Hartmann B, Hartmann PE, Geddes DT. The effect of UV-C pasteurization on bacteriostatic properties and immunological proteins of donor human milk. *PLoS One*. 2013;8(12):e85867.
42. Contador R, Delgado FJ, Garcia-Parra J, Garrido M, Ramirez R. Volatile profile of breast milk subjected to high-pressure processing or thermal treatment. *Food Chem*. 2015;180:17-24.
43. Contador R, Delgado-Adámez J, Delgado FJ, Cava R, Ramírez R. Effect of thermal pasteurisation or high pressure processing on immunoglobulin and leukocyte contents of human milk. *International Dairy Journal*. 2013;32(1):1-5.
44. Coscia A, Peila C, Bertino E, Coppa GV, Moro GE, Gabrielli O, et al. Effect of holder pasteurisation on human milk glycosaminoglycans. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2015;60(1):127-30.
45. Cossey V, Jeurissen A, Bossuyt X, Schuermans A. Effect of pasteurisation on the mannose-binding lectin activity and the concentration of soluble CD14 in human milk. *J Hosp Infect*. 2009;73(1):96-7.
46. da Costa RS, do Carmo MG, Saunders C, de Jesus EF, Lopes RT, Simabuco SM. Characterization of iron, copper and zinc levels in the colostrum of mothers of term and pre-term infants before and after pasteurization. *Int J Food Sci Nutr*. 2003;54(2):111-7.
47. Delgado FJ, Cava R, Delgado J, Ramírez R. Tocopherols, fatty acids and cytokines content of holder pasteurised and high-pressure processed human milk. *Dairy Science & Technology*. 2013;94(2):145-56.
48. Elisia I, Kitts DD. Quantification of hexanal as an index of lipid oxidation in human milk and association with antioxidant components. *J Clin Biochem Nutr*. 2011;49(3):147-52.
49. Espinosa-Martos I, Montilla A, de Segura AG, Escuder D, Bustos G, Pallas C, et al. Bacteriological, biochemical, and immunological modifications in human colostrum after Holder pasteurisation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(5):560-8.
50. Evans TJ, Ryley HC, L.M. N, Dodge JA, Lewa VM. Effect of storage and heat on antimicrobial proteins in human milk. *Arch Dis Child*. 1978;53:239-41.
51. Ewaschuk JB, Unger S, O'Connor DL, Stone D, Harvey S, Clandinin MT, et al. Effect of pasteurization on selected immune components of donated human breast milk. *J Perinatol*. 2011;31(9):593-8.
52. Fidler N, Sauerwald TU, Koletzko B, Demmelmair H. Effects of Human Milk Pasteurization and Sterilization on Available Fat Content and Fatty Acid Composition. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*. 1998;27(3):317-22.
53. Ford JE, Law BA, Marshall VME, Reiter B. Influence of the heat treatment of human milk on some of its protective constituents. *J Pediatr*. 1977;90(1):29-35.
54. Garcia-Lara NR, Vieco DE, De la Cruz-Bertolo J, Lora-Pablos D, Velasco NU, Pallas-Alonso CR. Effect of Holder pasteurization and frozen storage on macronutrients and energy content of breast milk. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;57(3):377-82.
55. Goes H, Torres G.T, Donangelo CM, Trugo NMF. Nutrient Composition of Banked Human Milk in Brazil and Influence of Processing on Zinc Distribution in Milk Fractions. *Nutrition*. 2002;18:590-4.

56. Gomes FP, Shaw PN, Whitfield K, Koorts P, McConachy H, Hewavitharana AK. Effect of pasteurisation on the concentrations of vitamin D compounds in donor breastmilk. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2016;67(1):16-9.
57. de Segura AG, Escuder D, Montilla A, Bustos G, Pallas C, Fernandez L, et al. Heating-induced bacteriological and biochemical modifications in human donor milk after holder pasteurisation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2012;54(2):197-203.
58. Hamprecht K, Maschmann J, Muller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, et al. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res*. 2004;56(4):529-35.
59. Henderson TR, Fay TN, Hamosh M. Effect of pasteurization on long chain polyunsaturated fatty acid levels and enzyme activities of human milk. *J Pediatr*. 1998;132:876-8.
60. Koenig A, de Albuquerque Diniz EM, Barbosa SF, Vaz FA. Immunologic factors in human milk: the effects of gestational age and pasteurization. *J Hum Lact*. 2005;21(4):439-43.
61. Lepri L, Del Bubba M, Maggini R, Donzelli GP, Galvan P. Effect of pasteurization and storage on some components of pooled human milk. *Journal of Chromatography B*. 1997;704:1-10.
62. Ley SH, Hanley AJ, Stone D, O'Connor D. Effects of Pasteurization on Adiponectin and Insulin Concentrations in Donor Human Milk. 2011;70:278–81.
63. Mateos-Vivas M, Rodriguez-Gonzalo E, Dominguez-Alvarez J, Garcia-Gomez D, Ramirez-Bernabe R, Carabias-Martinez R. Analysis of free nucleotide monophosphates in human milk and effect of pasteurisation or high-pressure processing on their contents by capillary electrophoresis coupled to mass spectrometry. *Food Chem*. 2015;174:348-55.
64. Moltó-Puigmartí C, Permanyer M, Castellote AI, López-Sabater MC. Effects of pasteurisation and high-pressure processing on vitamin C, tocopherols and fatty acids in mature human milk. *Food Chemistry*. 2011;124(3):697-702.
65. Oliveira Monteiro AMM, Marinho HA. Determinação de vitamina A no leite de mães doadoras do banco de leite humano (BLH) de Manaus/AM: efeito do processamento. *Acta Amazonica*. 2010;40(1):59-64.
66. Peila C, Coscia A, Bertino E, Cavaletto M, Spertino S, Icardi S, et al. Effects of Holder pasteurization on the protein profile of human milk. *Ital J Pediatr*. 2016;42:36.
67. Permanyer M, Castellote C, Ramirez-Santana C, Audi C, Perez-Cano FJ, Castell M, et al. Maintenance of breast milk Immunoglobulin A after high-pressure processing. *J Dairy Sci*. 2010;93(3):877-83.
68. Ribeiro KDS, Melo ILP, Prito AZO, Dimenstein R. The effect of processing on the vitamin A content of human milk. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(1):61-4.
69. Romeu-Nadal M, Castellote AI, Gayà A, López-Sabater MC. Effect of pasteurisation on ascorbic acid, dehydroascorbic acid, tocopherols and fatty acids in pooled mature human milk. *Food Chemistry*. 2008;107(1):434-8.
70. Sousa SG, Delgadillo I, Saraiva JA. Effect of thermal pasteurisation and high-pressure processing on immunoglobulin content and lysozyme and lactoperoxidase activity in human colostrum. *Food Chem*. 2014;151:79-85.
71. Untalan PB, Keeney SE, Palkowetz KH, Rivera A, Goldman AS. Heat susceptibility of interleukin-10 and other cytokines in donor human milk. *Breastfeed Med*. 2009;4(3):137-44.
72. Valentine CJ, Morrow G, Fernandez S, Gulati P, Bartholomew D, Long D, et al. Docosahexaenoic Acid and Amino Acid Contents in Pasteurized Donor Milk are Low for Preterm Infants. *J Pediatr*. 2010;157(6):906-10.
73. Viazis S, Farkas BE, Allen JC. Effects of High-Pressure Processing on Immunoglobulin A and Lysozyme Activity in Human Milk. *Journal of Human Lactation*. 2016;23(3):253-61.

74. Vieira AA, Soares FV, Pimenta HP, Abranches AD, Moreira ME. Analysis of the influence of pasteurization, freezing/thawing, and offer processes on human milk's macronutrient concentrations. *Early Hum Dev.* 2011;87(8):577-80.
75. Wardell JM, Hill CM, D'Souza SW. Effect of pasteurization and of freezing and thawing human milk on its triglyceride content. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:467-71.
76. Wills ME, Han VEM, Harris DA, Baum JD. Short-time low-temperature pasteurisation of human milk. *Early Human Development.* 1982;7:71-80.
77. Zoeren-Grobbe DV, Schrijver J, Van Den Berg H, Berger HM. Human milk vitamin content after pasteurisation, storage, or tube feeding. *Arch Dis Child.* 1987;62:161-5.
78. Higgins J, Green S. The Cochrane Collaboration. *Manual Cochrane de revisiones sistemáticas de intervenciones.* Versión 5.1.0. 2011.
79. Tercer consenso clínico SIBEN: nutrición del recién nacido enfermo. *Sociedad Iberoamericana de Neonatología.* 2009.
80. Agostoni C, Buonocore G, Carnielli VP, De Curtis M, Darmaun D, Decsi T, et al. Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50(1):85-91.
81. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Int J Surg.* 2010;8(5):336-41.