

**Pregunta 2. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas) ¿se debería brindar calostroterapia?**

**Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:**

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

| Pregunta PICO N° | Paciente o problema   | Intervención / Comparador            | Desenlaces  |
|------------------|---|--------------------------------------|---|
| 2.1              | Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas) | Calostroterapia / No calostroterapia | <p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Mortalidad</li> <li>● Enterocolitis necrosante</li> <li>● Sepsis</li> <li>● Retinopatía del prematuro</li> <li>● Neurodesarrollo</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Duración o exclusividad de la lactancia materna</li> <li>● Nutrición enteral completa</li> <li>● Recuperación del peso nacimiento</li> <li>● Duración de la estancia hospitalaria</li> </ul> |

**Búsqueda de RS:**

Para esta pregunta, se realizó una búsqueda de RS que hayan sido elaboradas como parte de alguna GPC (**Anexo N° 1**) o publicadas como artículos científicos (**Anexo N° 2**), que hayan evaluado alguno de los desenlaces críticos o importantes priorizados por el GEG.

No se encontraron guías que hayan realizado RS sobre esta pregunta. Se encontraron 6 RS publicadas como artículos científicos: Calonetti 2022[27], Ramos 2021[28], Ma 2021[29], Tao 2020[30], Panchal 2019[31], Garg 2018[32]. A continuación, se resumen las características de las RS encontradas:

| RS         | Puntaje en AMSTAR-2 | Fecha de la búsqueda (mes y año) | Desenlaces críticos o importantes que son evaluados por los estudios (número de estudios por cada desenlace)   |
|------------|---------------------|----------------------------------|--|
| Ramos 2021 | 10/13               | Julio 2020                       | ●Tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa (5 ECA)  |
| Tao 2020   | 9/13                | Mayo 2019                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>●Mortalidad por todas las causas (6 ECA)</li> <li>●Incidencia de la enterocolitis necrotizante (estadio <math>\geq 2</math>, criterios de estadificación de Bell) (9 ECA)</li> <li>●Sepsis de inicio tardío (9 ECA)</li> <li>●Tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa (5 ECA)</li> </ul> |

|                |      |            |   |
|----------------|------|------------|---|
|                |      |            | ● Duración de estancia hospitalaria (3 ECA)   |
| Colonetti 2022 | 8/13 | Marzo 2021 | ● Sospecha de sepsis clínica (4 ECA)<br>● Cultivo positivo de sepsis (6 ECA)  |
| Ma 2021        | 8/13 | Mayo 2019  | ● Muerte (5 ECA)<br>● Incidencia de la enterocolitis necrotizante (8 ECA)<br>● Sepsis (7 ECA)<br>● Tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa (7 ECA)   |
| Garg 2018      | 8/13 | Enero 2018 | ● Mortalidad (2 ECA)<br>● Incidencia de la enterocolitis necrotizante (estadio $\geq 2$ , criterios de estadificación de Bell) (9 ECA) (4 ECA)<br>● Duración de la estancia hospitalaria (2 ECA)<br>● Tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa (4 ECA)                                    |
| Panchal 2019   | 7/13 | Abril 2018 | ● Mortalidad por todas las causas (6 ECA)<br>● Riesgo de enterocolitis necrotizante (estadio $\geq 2$ , criterios de estadificación de Bell) (6 ECA)<br>● Sepsis de inicio tardío (6 ECA)<br>● Duración de la estancia hospitalaria (6 ECA)<br>● Tiempo para alcanzar la plena alimentación (6 ECA) |

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Tao 2020, Ma 2021, Garg 2018, Panchal 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la **RS de Tao 2020** [30], debido a que fue la de mayor calidad, realizó una búsqueda reciente y la que incluyó mayor número de desenlaces críticos e importantes para la guía.
  - Para este desenlace, la **RS de Tao 2020** realizó un MA de 6 ECA (n= 505). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron los recién nacido prematuros con bajos peso al nacer (edad gestacional < 34 semanas y peso menor a 1500 g).
    - El **escenario clínico** fue hospitalario.
    - La **intervención** se consideró la aplicación de 0.2 ml de calostro materno como cantidad única de administración, con un tiempo de alimentación tiempo que oscilaba entre las 24 h de vida postnatal y hasta los 7 días con un intervalo de administración establecido entre 2 y 6 h.
    - El **comparador** fue la solución salina normal, agua estéril o alimentación normal.
    - El **desenlace** de mortalidad fue definido como la muerte de los recién nacidos prematuros luego de la administración de la intervención.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Tao 2020 debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2019).
- Enterocolitis necrosante:

- Para este desenlace se contó con cuatro RS: Tao 2020, Ma 2021, Garg 2018, Panchal 2019.
- Se decidió tomar como referencia la **RS de Tao 2020** [30], debido a que fue la de mayor calidad, realizó una búsqueda reciente y la que incluyó mayor número de desenlaces críticos e importantes para la guía.
- Para este desenlace, la **RS de Tao 2020** realizó un MA de 9 ECA (n= 689). Estos tuvieron las siguientes características:
  - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
  - El **desenlace** de enterocolitis necrotizante fue definido como presentar enterocolitis necrotizante en estadio  $\geq 2$  (criterios de estadificación de Bell) en el recién nacidos prematuros luego de la administración de la intervención.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Tao 2020 debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2019).
- Sepsis de aparición tardía:
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Tao 2020, Colonetti 2022, Ma 2021 y Panchal 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la **RS de Tao 2020** [30], debido a que fue la de mayor calidad, realizó una búsqueda reciente y la que incluyó mayor número de desenlaces críticos e importantes para la guía.
  - Para este desenlace, la **RS de Tao 2020** realizó un MA de 9 ECA (n= 689). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
    - El **desenlace** de sepsis de aparición tardía se define como los lactantes con patógenos aislados de un hemocultivo extraído  $\geq 72$  h después del nacimiento y el tratamiento antibiótico basado en el patógeno fue continuado durante  $\geq 5$  días.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Tao 2020 debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2019).
- Retinopatía del prematuro:
  - No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.
- Neurodesarrollo:
  - No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.
- Duración o exclusividad de la lactancia materna:
  - No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.
- Tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa:
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Ramos 2021, Tao 2020, Ma 2021, Garg 2018 y Panchal 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la **RS de Tao 2020** [30], debido a que fue la de mayor calidad, realizó una búsqueda reciente y la que incluyó mayor número de desenlaces críticos e importantes para la guía.

- Para este desenlace, la **RS de Tao 2020** realizó un MA de 5 ECA (n= 417). Estos tuvieron las siguientes características:
  - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definidos anteriormente.
  - El **desenlace** de tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa se define como el número de días que le tomó al recién nacido prematuro para alcanzar el total de su capacidad para recibir nutrición enteral.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Tao 2020 debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2019).
- **Recuperación del peso nacimiento:**
  - No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.
- **Duración de la estancia hospitalaria:**
  - Para este desenlace se contó con cuatro RS: Tao 2020, Garg 2018 y Panchal 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la **RS de Tao 2020** [30], debido a que fue la de mayor calidad, realizó una búsqueda reciente y la que incluyó mayor número de desenlaces críticos e importantes para la guía.
  - Para este desenlace, la **RS de Tao 2020** realizó un MA de 3 ECA (n= 352). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definidos anteriormente.
    - El **desenlace** de duración de estancia hospitalaria fue definido como el número de días que permaneció en el hospital el recién nacido prematuro después de la intervención.

El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Tao 2020 debido a que su búsqueda fue reciente (mayo 2019). **Tabla de Resumen de la Evidencia (Summary of Findings - SoF):**

| <b>Población:</b> Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)<br><b>Intervención:</b> Calostroterapia<br><b>Comparador:</b> No calostroterapia<br><b>Autores:</b> Gandy Dolores-Maldonado<br><b>Bibliografía por desenlace:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <b>Mortalidad:</b> Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.</li> <li>● <b>Enterocolitis necrosante:</b> Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.</li> <li>● <b>Sepsis de inicio tardío:</b> Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.</li> <li>● <b>Retinopatía del prematuro:</b> No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.</li> <li>● <b>Neurodesarrollo:</b> No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.</li> <li>● <b>Duración o exclusividad de la lactancia materna:</b> No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.</li> <li>● <b>Nutrición enteral completa:</b> Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.</li> <li>● <b>Recuperación del peso nacimiento:</b> No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.</li> <li>● <b>Duración de la estancia hospitalaria:</b> Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.</li> </ul> |             |                           |                                 |                             |                          |   |                                   |   |
|---|-------------|---------------------------|---------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---|-----------------------------------|---|
| Desenlaces (tiempo de seguimiento)  | Importancia | Número y Tipo de estudios | <u>Intervención:</u><br>No AINE | <u>Comparación:</u><br>AINE | Efecto relativo (IC 95%) | Diferencia (IC 95%)                     | Certeza                           | Interpretación*   |
| Muerte  | CRÍTICO     | 6 ECA (n = 505)           | 21/245 (8.6%)                   | 35/260 (13.5%)              | RR: 0.63 (0.38 a 1.05)   | 50 menos por 1000 (de 83 menos a 7 más) | ⊕⊕○○○<br>BAJA <sup>a, b</sup>     | Al brindar calostroterapia en lugar de no brindarla, podría ser que no modifiquemos la mortalidad.  |
| Enterocolitis necrotizante  | CRÍTICO     | 9 ECA (n = 689)           | 16/337 (4.7%)                   | 27/352 (7.7%)               | RR: 0.59 (0.33 a 1.06)   | 31 menos por 1000 (de 51 menos a 5 más) | ⊕○○○○<br>MUY BAJA <sup>a, c</sup> | Al brindar calostroterapia en lugar de no brindarla, podría ser que no modifiquemos la enterocolitis necrotizante, aunque la evidencia es incierta. |

|  |   |                    |                   |                   |                              |   |                                  |   |
|--|---|--------------------|-------------------|-------------------|------------------------------|---|----------------------------------|---|
| Sepsis de inicio tardío  | CRÍTICO                                       | 9 ECA<br>(n = 689) | 60/337<br>(17.8%) | 85/352<br>(24.1%) | RR: 0.78<br>(0.60 a<br>1.03) | 31 menos<br>por 1000<br>(de 51<br>menos a 5<br>más) | ⊕⊕○○<br>BAJA <sup>a, b</sup>     | Al brindar calostroterapia en lugar de no brindarla, podría ser que no modifiquemos el riesgo de sepsis tardío.   |
| Retinopatía del prematuro  | No se encontró evidencia para este desenlace. |                    |                   |                   |                              |   |                                  |   |
| Neurodesarrollo  | No se encontró evidencia para este desenlace. |                    |                   |                   |                              |   |                                  |   |
| Duración o exclusividad de leche materna   | No se encontró evidencia para este desenlace. |                    |                   |                   |                              |   |                                  |   |
| Tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa (días)   | IMPORTANTE                                    | 5 ECA<br>(n= 417)  | 212               | 205               | -                            | DM: -3.60 días (-6.55 a -0.64)                      | ⊕○○○<br>MUY BAJA <sup>d, e</sup> | Por cada 1000 personas a las que brindemos calostroterapia en lugar de no brindarla, podría ser que disminuyamos 3.6 días (-6.55 a -0.64), aunque la evidencia es incierta. |
| Recuperación del peso nacimiento   | No se encontró evidencia para este desenlace. |                    |                   |                   |                              |   |                                  |   |
| Duración de estancia hospitalaria (días)   | IMPORTANTE                                    | 3 ECA<br>(n= 332)  | 168               | 164               | -                            | DM: -10.38 días (-18.47 a -2.29)                    | ⊕○○○<br>MUY BAJA <sup>d, f</sup> | La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar calostroterapia en lugar de no brindarla con respecto a la duración de la estancia hospitalaria.                    |
| <p>IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias</p> <p>*Se usan términos estandarizados de acuerdo con la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser, aunque la evidencia es incierta.</p> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo dado que del 50 a 70% del "weight" del metaanálisis está compuesto por estudios son de bajo riesgo de sesgo.</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que se tienen en total &lt; 300 eventos.</li> <li>Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que se tiene en total &lt; 50 eventos.</li> <li>Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo, dado que &lt; 50% del "weight" del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el I<sup>2</sup> se encuentra entre el 40% a 80%.</li> <li>Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el I<sup>2</sup> &gt; 80%.</li> </ol> |   |                    |                   |                   |                              |   |                                  |   |

### Tabla de la Evidencia a la Decisión (*Evidence to Decision, EtD*):

Presentación:

| <b>Pregunta 2: En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (&lt; 1500 g o &lt; 32 semanas) ¿se debería brindar calostroterapia?</b> |   |
|---|---|
| <b>Población:</b>   | Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)   |
| <b>Intervención:</b>  | Calostroterapia   |
| <b>Comparador:</b>  | No calostroterapia  |
| <b>Desenlaces:</b>  | <p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalidad</li> <li>• Enterocolitis necrosante</li> <li>• Sepsis</li> <li>• Retinopatía del prematuro</li> <li>• Neurodesarrollo</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración o exclusividad de la lactancia materna</li> <li>• Nutrición enteral completa</li> <li>• Recuperación del peso nacimiento</li> <li>• Duración de la estancia hospitalaria</li> </ul> |
| <b>Escenario:</b>   | EsSalud   |
| <b>Perspectiva:</b>   | Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)   |
| <b>Potenciales conflictos de interés:</b>   | Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta   |

Evaluación:

| <b>Beneficios:</b>   |   |                                    |   |                          |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
|--|---|------------------------------------|---|--------------------------|-----------------------------|---------|--------|----------------|------------------------|---|-----------|----------------------------|----------------|------------------------|---|---------------|-------------------------|----------------|------------------------|---|-----------|---------------------------|---|--|--|--|-----------------|---|--|--|--|--|---|--|--|--|--|----------------|--|--------------------------------|---------------|----------------------------------|---|--|--|--|--|----------------|--|----------------------------------|---------------|---|
| ¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador? |   |                                    |   |                          |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Juicio   | Evidencia   |                                    |   |                          | Consideraciones adicionales |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| ○ Trivial<br>● Pequeño<br>○ Moderado<br>○ Grande<br>○ Varía<br>○ Se desconoce                                | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>6 ECA (n= 505)</td> <td>RR: 0.63 (0.38 a 1.05)</td> <td>50 menos por 1000 (de 83 menos a 7 más)</td> <td>BAJA ⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>Enterocolitis necrotizante</td> <td>9 ECA (n= 689)</td> <td>RR: 0.59 (0.33 a 1.06)</td> <td>31 menos por 1000 (de 51 menos a 5 más)</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>Sepsis de inicio tardío</td> <td>9 ECA (n= 689)</td> <td>RR: 0.78 (0.60 a 1.03)</td> <td>31 menos por 1000 (de 51 menos a 5 más)</td> <td>BAJA ⊕⊕○○</td> </tr> <tr> <td>Retinopatía del prematuro</td> <td colspan="4">No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.</td> </tr> <tr> <td>Neurodesarrollo</td> <td colspan="4">No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.</td> </tr> <tr> <td>Duración o exclusividad de leche materna</td> <td colspan="4">No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.</td> </tr> <tr> <td>Tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa (días)</td> <td>5 ECA (n= 417)</td> <td></td> <td>DM: -3.60 días (-6.55 a -0.64)</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> </tr> <tr> <td>Recuperación del peso nacimiento</td> <td colspan="4">No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.</td> </tr> <tr> <td>Duración de estancia hospitalaria (días)</td> <td>3 ECA (n= 332)</td> <td></td> <td>DM: -10.38 días (-18.47 a -2.29)</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○</td> </tr> </tbody> </table> | Desenlaces (tiempo de seguimiento) | Número y Tipo de estudios               | Efecto relativo (IC 95%) | Diferencia (IC 95%)         | Certeza | Muerte | 6 ECA (n= 505) | RR: 0.63 (0.38 a 1.05) | 50 menos por 1000 (de 83 menos a 7 más) | BAJA ⊕⊕○○ | Enterocolitis necrotizante | 9 ECA (n= 689) | RR: 0.59 (0.33 a 1.06) | 31 menos por 1000 (de 51 menos a 5 más) | MUY BAJA ⊕○○○ | Sepsis de inicio tardío | 9 ECA (n= 689) | RR: 0.78 (0.60 a 1.03) | 31 menos por 1000 (de 51 menos a 5 más) | BAJA ⊕⊕○○ | Retinopatía del prematuro | No se encontró información sobre el efecto en este desenlace. |  |  |  | Neurodesarrollo | No se encontró información sobre el efecto en este desenlace. |  |  |  | Duración o exclusividad de leche materna | No se encontró información sobre el efecto en este desenlace. |  |  |  | Tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa (días) | 5 ECA (n= 417) |  | DM: -3.60 días (-6.55 a -0.64) | MUY BAJA ⊕○○○ | Recuperación del peso nacimiento | No se encontró información sobre el efecto en este desenlace. |  |  |  | Duración de estancia hospitalaria (días) | 3 ECA (n= 332) |  | DM: -10.38 días (-18.47 a -2.29) | MUY BAJA ⊕○○○ | <p>En recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (&lt; 1500 g o &lt; 32 semanas), los <b>beneficios</b> de brindar calostroterapia en lugar de no brindarla se consideraron <b>pequeños</b> (puesto que el tamaño de los efectos del tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa es considerable y el efecto sobre el <b>resto de los desenlaces</b> no se consideró importante)</p> |
| Desenlaces (tiempo de seguimiento)   | Número y Tipo de estudios   | Efecto relativo (IC 95%)           | Diferencia (IC 95%)                     | Certeza                  |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Muerte   | 6 ECA (n= 505)  | RR: 0.63 (0.38 a 1.05)             | 50 menos por 1000 (de 83 menos a 7 más) | BAJA ⊕⊕○○                |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Enterocolitis necrotizante   | 9 ECA (n= 689)  | RR: 0.59 (0.33 a 1.06)             | 31 menos por 1000 (de 51 menos a 5 más) | MUY BAJA ⊕○○○            |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Sepsis de inicio tardío  | 9 ECA (n= 689)  | RR: 0.78 (0.60 a 1.03)             | 31 menos por 1000 (de 51 menos a 5 más) | BAJA ⊕⊕○○                |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Retinopatía del prematuro  | No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.   |                                    |   |                          |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Neurodesarrollo  | No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.   |                                    |   |                          |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Duración o exclusividad de leche materna   | No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.   |                                    |   |                          |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa (días)   | 5 ECA (n= 417)  |                                    | DM: -3.60 días (-6.55 a -0.64)          | MUY BAJA ⊕○○○            |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Recuperación del peso nacimiento   | No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.   |                                    |   |                          |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |
| Duración de estancia hospitalaria (días)   | 3 ECA (n= 332)  |                                    | DM: -10.38 días (-18.47 a -2.29)        | MUY BAJA ⊕○○○            |                             |         |        |                |                        |   |           |                            |                |                        |   |               |                         |                |                        |   |           |                           |   |  |  |  |                 |   |  |  |  |  |   |  |  |  |  |                |  |                                |               |                                  |   |  |  |  |  |                |  |                                  |               |   |

|  | <p>En resumen, en recién nacido con peso muy bajo al nacer (&lt; 1500 g o &lt; 32 semanas), por cada <b>1000</b> personas a las que brindemos calostroterapia en lugar de no brindarlo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Podría ser que disminuyamos 3.6 días (-6.55 a - 0.64), aunque la evidencia es incierta.</li> <li>En contraste, no modificaremos el riesgo de muerte, enterocolitis necrotizante, sepsis de inicio tardío ni duración de estancia hospitalario.</li> <li>Además, en los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de retinopatía del prematuro, neurodesarrollo, duración o exclusividad de leche materna ni recuperación del peso.</li> </ul>   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
|--|---|---|-------------|---------|--------|---------|-------------------|----------------------------|---------|-----------------------|-------------------------|---------|-------------------|--|------------|-----------------------|--|------------|-----------------------|--|
| <b>Daños:</b>  |   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?  |   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| Juicio   | Evidencia   | Consideraciones adicionales   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| <input type="radio"/> Grande<br><input type="radio"/> Moderado<br><input type="radio"/> Pequeño<br><input type="radio"/> Trivial<br><input type="radio"/> Varía<br><input checked="" type="radio"/> Se desconoce | No se encontró desenlaces de daño dentro de la evidencia abordada.  | El panel consideró que los daños se <b>desconocen</b> , dado que no se halló evidencia. |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| <b>Certeza de la evidencia:</b>  |   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?   |   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| Juicio   | Evidencia   | Consideraciones adicionales   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| <input checked="" type="radio"/> Muy baja<br><input type="radio"/> Baja<br><input type="radio"/> Moderada<br><input type="radio"/> Alta<br><input type="radio"/> Ningún estudio incluido                         | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (<i>tiempo de seguimiento</i>)</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Muerte</td> <td>CRÍTICO</td> <td>BAJA<br/>⊕⊕○○ a, b</td> </tr> <tr> <td>Enterocolitis necrotizante</td> <td>CRÍTICO</td> <td>MUY BAJA<br/>⊕○○○ a, c</td> </tr> <tr> <td>Sepsis de inicio tardío</td> <td>CRÍTICO</td> <td>BAJA<br/>⊕⊕○○ a, b</td> </tr> <tr> <td>Tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa (días)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>MUY BAJA<br/>⊕○○○ d, e</td> </tr> <tr> <td>Duración de estancia hospitalaria (días)</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>MUY BAJA<br/>⊕○○○ d, f</td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo dado que del 50 a 70% del "weight" del metaanálisis está compuesto por estudios son de bajo riesgo de sesgo.</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que se tienen en total &lt; 300 eventos.</li> <li>Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que se tiene en total &lt; 50 eventos.</li> <li>Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo, dado que &lt; 50% del "weight" del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.</li> <li>Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el I<sup>2</sup> se encuentra entre el 40% a 80%.</li> <li>Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el I<sup>2</sup> &gt; 80%.</li> </ol> | Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )   | Importancia | Certeza | Muerte | CRÍTICO | BAJA<br>⊕⊕○○ a, b | Enterocolitis necrotizante | CRÍTICO | MUY BAJA<br>⊕○○○ a, c | Sepsis de inicio tardío | CRÍTICO | BAJA<br>⊕⊕○○ a, b | Tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa (días) | IMPORTANTE | MUY BAJA<br>⊕○○○ d, e | Duración de estancia hospitalaria (días) | IMPORTANTE | MUY BAJA<br>⊕○○○ d, f |  |
| Desenlaces ( <i>tiempo de seguimiento</i> )  | Importancia   | Certeza   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| Muerte   | CRÍTICO   | BAJA<br>⊕⊕○○ a, b   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| Enterocolitis necrotizante   | CRÍTICO   | MUY BAJA<br>⊕○○○ a, c   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| Sepsis de inicio tardío  | CRÍTICO   | BAJA<br>⊕⊕○○ a, b   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| Tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa (días)   | IMPORTANTE  | MUY BAJA<br>⊕○○○ d, e   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| Duración de estancia hospitalaria (días)   | IMPORTANTE  | MUY BAJA<br>⊕○○○ d, f   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| <b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b>  |   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?   |   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| Juicio   | Evidencia   | Consideraciones adicionales   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| <input type="radio"/> No<br><input checked="" type="radio"/> Probablemente no<br><input type="radio"/> Probablemente sí<br><input type="radio"/> Sí  | <p>No se contó con evidencia para desenlaces críticos como la retinopatía del prematuro y neurodesarrollo, ni desenlaces importantes como la duración o exclusividad de leche materna y recuperación del peso.</p> <p>Además, el panel consideró importante haber incluido desenlaces como marcadores del sistema inmunológico.</p>   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| <b>Balance de los efectos:</b>   |   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |
| ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador?   |   |   |             |         |        |         |                   |                            |         |                       |                         |         |                   |  |            |                       |  |            |                       |  |

| (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)   |   |   |
|---|---|---|
| Juicio  | Evidencia   | Consideraciones adicionales   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favorece al comparador</li> <li>○ Probablemente favorece al comparador</li> <li>○ No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>● Probablemente favorece a la intervención</li> <li>○ Favorece a la intervención</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>   |   | Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance <b>probablemente favorece a la intervención.</b>  |
| <b>Uso de recursos:</b>   |   |   |
| ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?   |   |   |
| Juicio  | Evidencia   | Consideraciones adicionales   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costos extensos</li> <li>○ Costos moderados</li> <li>● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</li> <li>○ Ahorros moderados</li> <li>○ Ahorros extensos</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>  | Brindar calostroterapia requiere que el profesional de la salud esté entrenado y participe activamente en la sensibilización de la madre para motivar a ofrecer calostro y leche humana. Resulta difícil establecer los costos de esta intervención. El GEG consideró que los <b>costos son pequeños.</b> |   |
| <b>Equidad:</b>   |   |   |
| Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?   |   |   |
| <u>Definiciones</u>   |   |   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> <li>● <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc)</i></li> </ul> |   |   |
| Juicio  | Evidencia   | Consideraciones adicionales   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente reduce la equidad</li> <li>○ Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>● Probablemente incrementa la equidad</li> <li>○ Incrementa la equidad</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>   |   | Considerando que ofrecer calostroterapia podría disminuir los días para alcanzar la nutrición enteral completa frente a no dar calostroterapia, por lo que esta intervención probablemente tenga impacto en la equidad.   |
| <b>Aceptabilidad:</b>   |   |   |
| ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?  |   |   |
| Juicio  | Evidencia   | Consideraciones adicionales   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ No</li> <li>○ Probablemente no</li> <li>○ Probablemente sí</li> <li>● Sí</li> <li>○ Varía</li> <li>○ Se desconoce</li> </ul>   |   | <p><b>Personal de salud:</b> el personal de salud expresa la importancia de la calostroterapia en comparación de no ofrecerla, por tanto, estarían dispuestos a ofrecer dicha intervención.</p> <p><b>Pacientes:</b> los pacientes estarían dispuestos a ofrecer calostro a sus hijos en comparación con no proporcionarle.</p> |
| <b>Factibilidad:</b>  |   |   |
| ¿La intervención es factible de implementar?  |   |   |

| Juicio   | Evidencia | Consideraciones adicionales   |
|--|-----------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</li> <li><input type="radio"/> Sí</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul> |           | <p><b>Disponibilidad real:</b> El GEG consideró que la provisión de calostro es un insumo natural y fisiológico que naturalmente todas las madres la producen.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la provisión de calostro dependerá en gran parte de la disponibilidad de personal capacitado para la extracción, almacenamiento y provisión del mismo. Por lo que se deberá realizarse esfuerzos por capacitar a los profesionales de la salud responsable del cuidado del recién nacido en este tipo de intervención.</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención <b>probablemente sí</b> sea factible.</p> |

## Resumen de los juicios:

|  | JUICIOS   |  |   |  |   |                         |              |
|--|---|--|---|--|---|-------------------------|--------------|
| <b>BENEFICIOS</b>                                | Trivial   | Pequeño  |   | Moderado   | Grande  | Varía                   | Se desconoce |
| <b>DAÑOS</b>                                     | Grande  | Moderado   |   | Pequeño  | Trivial   | Varía                   | Se desconoce |
| <b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>                   | Muy baja  | Baja   |   | Moderada   | Alta  | Ningún estudio incluido |              |
| <b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b> | No  | Probablemente no                                       |   | Probablemente sí                                     | Sí  |                         |              |
| <b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>                    | Favorece al comparador                            | Probablemente favorece al comparador                   | No favorece a la intervención ni al comparador                      | Probablemente favorece a la intervención             | Favorece a la intervención                      | Varía                   | Se desconoce |
| <b>USO DE RECURSOS</b>                           | Costos extensos                                   | Costos moderados                                       | Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños | Ahorros moderados                                    | Ahorros extensos                                | Varía                   | Se desconoce |
| <b>EQUIDAD</b>                                   | Reduce la equidad                                 | Probablemente reduce la equidad                        | Probablemente no tenga impacto en la equidad                        | Probablemente incrementa la equidad                  | Incrementa la equidad                           | Varía                   | Se desconoce |
| <b>ACEPTABILIDAD</b>                             | No  | Probablemente no                                       |   | Probablemente sí                                     | Sí  | Varía                   | Se desconoce |
| <b>FACTIBILIDAD</b>                              | No  | Probablemente no                                       |   | Probablemente sí                                     | Sí  | Varía                   | Se desconoce |
| <b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>                       | Recomendación fuerte en contra de la intervención | Recomendación condicional en contra de la intervención |   | Recomendación condicional a favor de la intervención | Recomendación fuerte a favor de la intervención | No emitir recomendación |              |

**Recomendaciones y justificación:**

| Justificación de la dirección y fuerza de la recomendación  | Recomendación   |
|---|---|
| <p><b>Dirección:</b> En el recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (&lt; 1500 g o &lt; 32 semanas) los beneficios de brindar calostroterapia en lugar de no brindarla se consideraron pequeños (puesto que el tamaño de los efectos del tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa es considerable y el efecto sobre el resto de los desenlaces no se consideró importante) y los daños desconocen (puesto que la evidencia no desarrolla desenlaces de daño). Por ello, se emitió una recomendación <b>a favor</b> del uso de la intervención o del comparador.</p> <p><b>Fuerza:</b> La certeza de evidencia es muy baja. El GEG consideró que la implementación de ofrecer calostro generaría ahorros moderados ya que podría disminuir el número de días para alcanzar la nutrición enteral completa, aunque esto es incierto. Además, brindar calostro sería factible, aceptable y probablemente promueva la equidad. Por ello se decidió emitir una recomendación <b>fuerte</b>.</p> | <p>En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (&lt; 1500 g o &lt; 32 semanas), sugerimos ofrecer calostroterapia.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b><br/><b>Certeza de la evidencia: Muy Baja</b><br/>(⊕⊖⊖⊖)</p> |