GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL MANEJO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO CON MUY BAJO PESO AL NACER

GUÍA EN VERSIÓN EXTENSA

GPC N° 53

Setiembre 2022

IETSI EsSalud
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Gino Carlos José Dávila Herrera

Presidente Ejecutivo, EsSalud

William José Rosas Charaja

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Juan Alberto Santillana Callirgos

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Alejandro Héctor Huapaya Cabrera

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Grupo elaborador

- Torres Salinas, Carlos Hugo
  - Médico y especialista en pediatría
  - Hospital Nacional Ramiro Prialé, EsSalud, Junín, Perú
- Arista Montes, Yassdina.
  - Nutricionista y especialista en nutrición clínica
  - Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, EsSalud, La Libertad, Perú
- Cary Borja, Anni Jessica
  - Nutricionista y especialista en nutrición clínica
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Casaverde Sarmiento, Carolina Raquel
  - Médico especialista en pediatría y neonatología
  - Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco, EsSalud, Cusco, Perú
- Chumpitaz Huapaya, Jocelyn Milagritos
  - Enfermera y especialista en cuidados intensivos neonatales
  - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Costta Olivera, Roger Gugliano
  - Médico y especialista en neonatología
  - Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, EsSalud, La Libertad, Perú
- Garcia Figueroa, Nadia Betty
  - Médico y especialista en pediatría y neonatología
  - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Garcia Lombardi, Nancy Elizabeth
  - Nutricionista y especialista en nutrición clínica
  - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Pita Alvarez, Julissa Yamille
  - Médico y especialista en pediatría y neonatología
  - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Zegarra Linares, Martina Leonila
  - Médico y especialista en pediatría y neonatología
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Dolores Maldonado, Gandy Kerlin.
  - Metodóloga
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Velásquez Rimachi, Víctor Andrés
  - Metodólogo
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Salvador Salvador, Stefany.
  - Coordinadora del grupo elaborador
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Carrera Acosta, Lourdes del Rocío.
  - Coordinadora del grupo elaborador
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Revisor clínico

Juan Jose Mendoza Oviedo

- Médico neonatólogo
- Universidad Peruana Cayetano Heredia

Roxana Lilian Molina Jimenez

- Médico neonatólogo
- Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Revisor metodológico

Taype Rondán, Álvaro Renzo

- Médico cirujano magister en Ciencias Epidemiológicas por la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. *Guía De Práctica Clínica para el Manejo de la Nutrición Enteral en el Recién Nacido Prematuro con Muy Bajo Peso Al Nacer*. Versión extensa. Lima: EsSalud; 2022"

Datos de contacto

Vladimir E. Santos Sánchez
Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

Tabla de contenido

I. Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC) 7
II. Flujograma 9
Flujograma para el manejo de la nutrición enteral en el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (RNMBPN) 9
III. Generalidades 10
Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía 10
Objetivo y población de la GPC 10
Usuarios y ámbito de la GPC 10
IV. Métodos 11
a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía 11
b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor 12
c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces 13
d. Búsqueda de GPC previas 13
e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO 13
i. Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC: 15
ii. Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos: 15
iii. Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta: 15
f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia 16
i. Evaluación de riesgo de sesgo 16
ii. Evaluación de la certeza de la evidencia 16
g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas. 17
h. Validación de la Guía de Práctica Clínica. 18
i. Revisión externa al GEG. 19
V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones 20
Pregunta 1. En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana o fórmula para prematuro? 20
Pregunta 2. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas) ¿se debería brindar calostroterapia? 33
Pregunta 3. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?44
Pregunta 4. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar nutrición enteral mínima de manera temprana o tardía?56

Pregunta 5. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿la administración de la nutrición enteral se debería indicar de manera continua o intermitente? 66

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica 78

VII. Referencias 78

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL MANEJO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO CON MUY BAJO PESO AL NACER

VERSIÓN EN EXTENSO

I. Tabla 1. Lista completa de recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC)

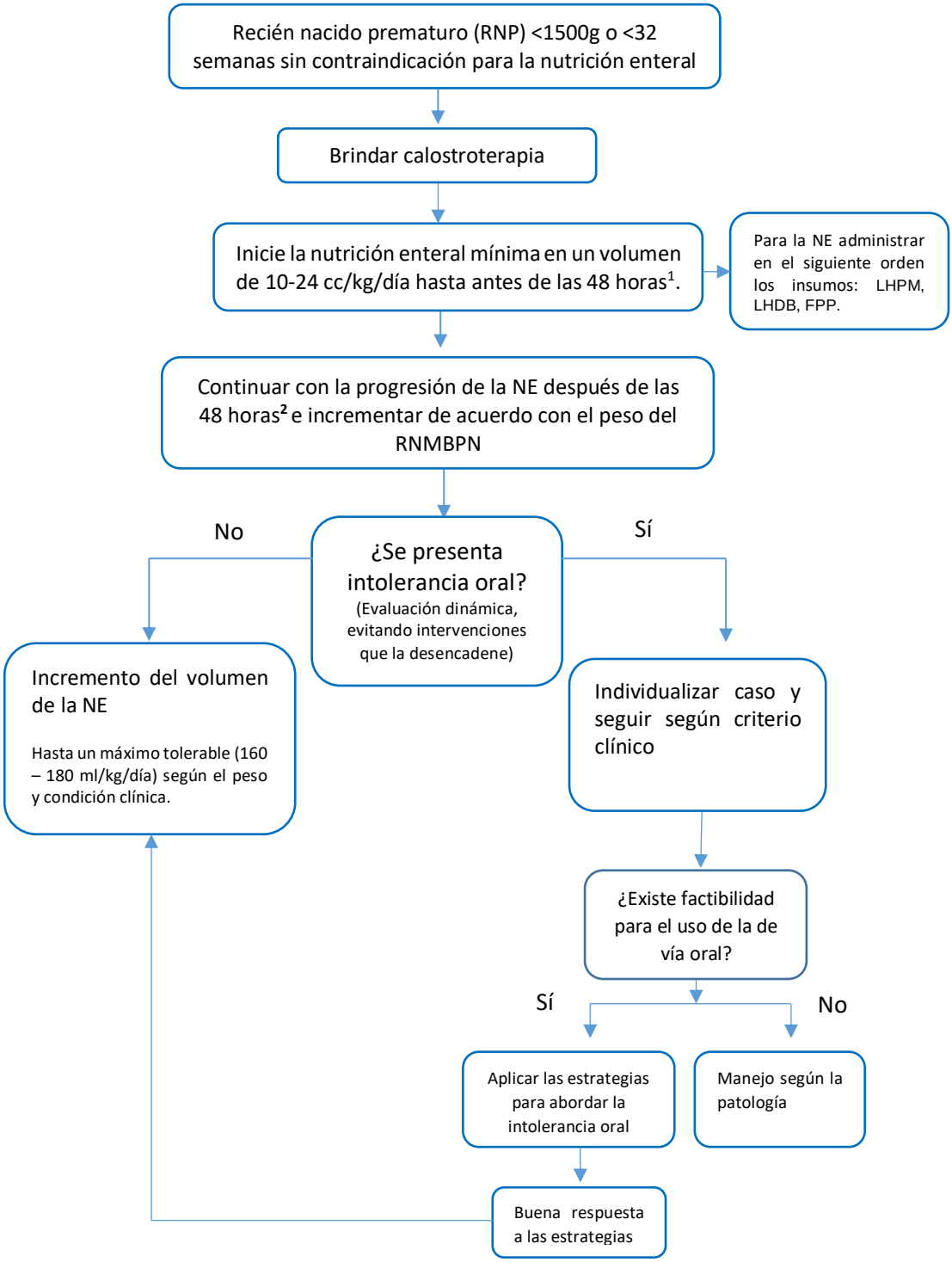
Enunciado	Tipo
Pregunta 1: En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana o fórmula para prematuro?	
En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), recomendamos ofrecer leche humana para la nutrición enteral.	Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Cuando la leche de la madre no está disponible, usar leche humana donada pasteurizada de banco. Si la leche humana donada no está disponible, considerar la fórmula para prematuro.	BPC
Pregunta 2: En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas) ¿se debería brindar calostroterapia?	
En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), sugerimos ofrecer calostroterapia.	Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Pregunta 3: En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?	
En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), sugerimos ofrecer leche humana fortificada para la nutrición enteral.	Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)
Con respecto a la leche humana fortificada, emplear esquemas de fortificación casera que permitan mantener la tolerancia enteral y crecimiento.	BPC
En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), suplementar con hierro desde las 2 semanas o a tolerancia en una dosis diaria de 2 mg/kg (si recibe fortificación) o 4 mg/kg (si no recibe fortificación) hasta los 12 meses. En caso de presentarse anemia suplementar 5-6 mg/kg/día.	BPC
Pregunta 4: En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar nutrición enteral mínima de manera temprana o tardía?	
En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), sugerimos ofrecer nutrición enteral mínima temprana (antes de las 48 horas) en lugar de la tardía.	Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: muy baja (⊕⊖⊖⊖)
En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), brindar nutrición enteral mínima temprana con leche materna autóloga o de banco o en su defecto fórmula para prematuro (fórmula láctea) en un volumen de 10-24 cc/kg/día.	BPC

En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), antes de incrementar el volumen de nutrición enteral, evaluar la tolerancia oral.	BPC
Pregunta 5. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿la administración de la nutrición enteral se debería indicar de manera continua o intermitente?	
En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o <32 semanas), sugerimos indicar las modalidades de nutrición enteral intermitente o continua teniendo en cuenta la condición clínica y tolerancia.	Recomendación condicional a favor Certeza de la evidencia: baja (⊕⊕⊖⊖)

* Recomendación basada en evidencias o buenas prácticas clínicas (BPC).

II. Flujograma

Figura 1: Flujograma para el manejo de la nutrición enteral en el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (RNMBPN)



1. En caso de los RNMBP con RCIU que tienen doopler alterado o presentan algún evento que hiciera sospechar en hipoperfusión intestinal al nacer, iniciar la NE después de las 24 - 48 horas.
2. La progresión también va a depender del peso al nacer.

III. Generalidades

Presentación del problema y fundamentos para la realización de la guía

El bajo peso al nacer (BPN) se define como un peso inferior a 2500 g, según la Organización Mundial de la Salud (OMS). A la vez el BPN se clasifica a su vez en muy bajo peso al nacer (MBPN, <1500 g) y extremadamente bajo peso al nacer (EBPN, <1000 g) [1]. Los recién nacidos con muy bajo peso al nacer (MBPN) comprenden entre el 4 y el 8% de los nacidos vivos, pero un tercio de las muertes durante el periodo neonatal se producen en este grupo de recién nacidos [2].

La nutrición postnatal es importante en estos recién nacidos para conseguir un crecimiento postnatal similar al crecimiento fetal y que vaya acompañado de resultados de desarrollo adecuados a largo plazo [3-5]. Sin embargo, la restricción del crecimiento postnatal (RCP) se observa con frecuencia en muchos de los RNMBPN en las unidades de cuidados intensivos neonatales durante las primeras semanas y meses de vida [6, 7].

Por ello, el Seguro Social de Salud (EsSalud) priorizó la realización de la presente guía de práctica clínica (GPC) para establecer lineamientos basados en evidencia y gestionar de la mejor manera los procesos y procedimientos asistenciales para el manejo de la nutrición enteral en el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer.

Esta GPC fue realizada por la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) de EsSalud.

Objetivo y población de la GPC

- **Objetivos de la GPC:**
  - Brindar recomendaciones para el manejo de la nutrición enteral en el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer, con el fin de contribuir a reducir la morbimortalidad, las complicaciones neonatales y promover a un óptimo estado nutricional en los pacientes con esta condición.

- **Población a la cual se aplicará la GPC:**
  - Recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas).

Usuarios y ámbito de la GPC

- **Usuarios de la GPC:**
  - Esta GPC está dirigida al personal médico y no médico, que participa en la atención multidisciplinaria del recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas).
  - Las recomendaciones serán utilizadas por el médico especialista en neonatología, pediatría, nutricionistas, enfermeras, médicos gestores y personal técnico. Asimismo, podrá ser utilizada como referencia por estudiantes de profesiones relacionadas al ámbito de la salud y pacientes.

- **Ámbito asistencial:**
  - El ámbito asistencial incluye los servicios donde se atienden a los recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas) en lo que corresponda a cada nivel de EsSalud.

IV. Métodos

a. Conformación del Grupo Elaborador de la Guía

La Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia del IETSI, EsSalud, conformó el Grupo Elaborador de la GPC (GEG) convocando a metodólogos con experiencia en la metodología de elaboración de GPC y especialistas clínicos con en el manejo de la nutrición enteral en el recién nacido con muy bajo peso al nacer.

El GEG se conformó con fecha de 18 de agosto del 2022 y mediante Resolución de IETSI N° 071–IETSI-ESSALUD-2022.

La lista y el rol de los miembros del GEG se detallan a continuación:

Nombre	Institución	Rol - profesión	Funciones
Torres Salinas, Carlos Hugo	Hospital Nacional Ramiro Prialé, EsSalud, Junín, Perú	**Líder de la guía** Médico y especialista en pediatría	Formulación de preguntas clínicas y preguntas PICO de la GPC. Por cada pregunta PICO: revisión de la evidencia, evaluación de la aceptabilidad y aplicabilidad de las potenciales recomendaciones, formulación de recomendaciones finales, y revisión de los borradores de la GPC.
Arista Montes, Yassdina	Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, EsSalud, La Libertad, Perú	Nutricionista y especialista en nutrición clínica	
Cary Borja, Anni Jessica	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú	Nutricionista y especialista en nutrición clínica	
Casaverde Sarmiento, Carolina Raquel	Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco, EsSalud, Cusco, Perú	Médico especialista en pediatría y neonatología	
Chumpitaz Huapaya, Jocelyn Milagritos	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú	Enfermera y especialista en cuidados intensivos neonatales	
Costta Olivera, Roger Gugliano	Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, EsSalud, La Libertad, Perú	Médico y especialista en neonatología	

Garcia Figueroa, Nadia Betty	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú	Médico y especialista en pediatría y neonatología	
Garcia Lombardi, Nancy Elizabeth	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú	Nutricionista y especialista en nutrición clínica	
Pita Alvarez, Julissa Yamille	Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú	Médico y especialista en pediatría y neonatología	
Zegarra Linares, Martina Leonila	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú	Médico y especialista en pediatría y neonatología	
Dolores Maldonado, Gandy Kerlin	IETSI, Lima, EsSalud	Metodóloga	Por cada pregunta PICO: búsqueda, selección, evaluación de riesgo de sesgo, síntesis y determinación de certeza de la evidencia. Guía durante la realización de los marcos de la evidencia a la decisión. Redacción de las versiones finales de la GPC.
Velásquez Rimachi, Víctor Andrés	IETSI, Lima, EsSalud	Metodólogo	
Salvador Salvador, Stefany	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	Planificación del desarrollo de la GPC.
Carrera Acosta, Lourdes del Rocío.	IETSI, Lima, EsSalud	Coordinadora del Grupo Elaborador	

b. Declaración de conflictos de interés y derechos de autor

Todos los integrantes del GEG firmaron una declaración de conflictos de interés antes de iniciar las reuniones en las que se formularon las recomendaciones:

- Todos los integrantes del GEG afirmaron no tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC. Asimismo, afirmaron no tener ningún tipo de relación financiera o laboral ni haber recibido financiación alguna por cualquier actividad (en el ámbito profesional, académico o científico) de alguna institución o empresa que pueda tener conflictos de interés con respecto a las recomendaciones de la GPC; en los últimos 24 meses previos a la elaboración de la GPC.

Asimismo, los integrantes del equipo elaborador cedieron los derechos de autor de la presente GPC a EsSalud.

c. Formulación de las preguntas clínicas, preguntas PICO, e identificación de desenlaces

En concordancia con los objetivos y alcances de esta GPC, el GEG realizó discusiones periódicas para formular un listado de preguntas clínicas que aborden las decisiones más importantes que debe tomar el personal de salud con respecto al ámbito de la GPC.

Una vez elaborada la lista definitiva de preguntas clínicas, se formularon las preguntas en formato PICO (*Population, Intervention, Comparator, Outcome*) para cada pregunta clínica, teniendo en cuenta que cada pregunta clínica puede albergar una o más preguntas PICO, y que cada pregunta PICO tuvo una población e intervención (o exposición) definidas.

Finalmente, el GEG, en base a la revisión de la literatura y su experiencia, elaboró una lista de desenlaces (*outcomes*) por cada pregunta PICO, los cuales fueron calificados por el GEG usando un puntaje de 1 a 9, para poder categorizarlos en: desenlaces poco importantes (con puntaje promedio menor a 4), desenlaces importantes (con puntaje promedio mayor o igual a 4, pero menor a 7), y desenlaces críticos (con puntaje promedio de 7 o más). Los desenlaces para cada pregunta se presentan en la descripción de las preguntas PICO de cada pregunta clínica.

Para la toma de decisiones en el proceso de elaboración de esta GPC, se seleccionaron los desenlaces importantes y críticos.

d. Búsqueda de GPC previas

Se realizó una búsqueda sistemática de GPC previas que puedan adoptarse. Para ello, durante marzo del 2022 se revisaron las GPC que cumplieron con los siguientes criterios de inclusión:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fueron recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o 32 semanas)
- El ámbito de la GPC incluye manejo de nutrición enteral
- La GPC fue publicada entre marzo del 2017 y marzo del 2022
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura
- Presentó un puntaje mayor de 60% en el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II) (http://www.agreetrust.org/agree-ii/) [8]. El punto de corte fue el propuesto por el Documento Técnico: Metodología para la elaboración de guías de práctica clínica del Misterio de Salud del Perú[9]

Los detalles de la búsqueda y selección de las GPC se detallan en el **Anexo N° 1**. Se identificó 1 GPC que obtuvo un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II:

- Fenton T, Griffin I, Groh-Wargo S, Gura K, Martin C, Taylor S, Rozga M, Moloney L. Very Low Birthweight Preterm Infants: A 2020 Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline. J Acad Nutr Diet. 2022 Jan;122(1):182-206. doi: 10.1016/j.jand.2021.02.027.

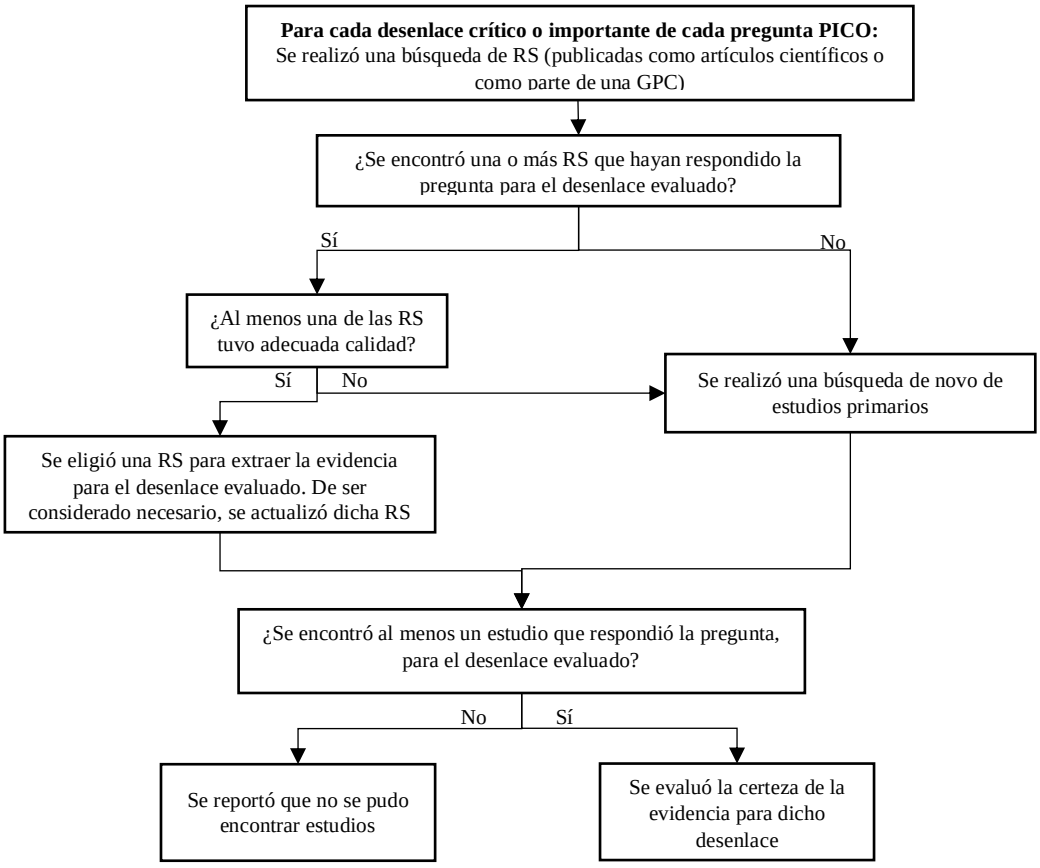
Sin embargo, el GEG consideró, dado que la GPC fue realizada en un contexto diferente al nuestro, no era posible adoptarla. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo.*

e. Búsqueda y selección de la evidencia para cada pregunta PICO

Para cada pregunta PICO (en base a sus desenlaces críticos o importantes), se realizó la búsqueda y selección de la evidencia, siguiendo los siguientes pasos (que se detallarán posteriormente):

1. Se buscaron revisiones sistemáticas (RS) realizadas como parte de alguna GPC o publicadas como artículos científicos.
2. Cuando no se encontró ninguna RS de adecuada calidad que responda a nuestra PICO, se realizó una RS de novo.
3. Cuando se encontró RS que respondieron a nuestro PICO y calidad aceptable, se eligió una RS por cada uno de los desenlaces críticos e importantes priorizados.
4. Si la RS elegida realizó tenía una antigüedad mayor de 2 años, se evaluó la necesidad de actualizar la RS según el criterio del GEG.

Este proceso de selección de la evidencia se muestra en el siguiente flujograma:



A continuación, se detallan los procesos realizados para la búsqueda y selección de la evidencia:

i. **Búsqueda de RS realizadas dentro de las GPC:**

Se revisó si alguna de las GPC identificadas realizó una RS para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG. Para ello, se tomaron en cuenta las RS realizadas por las GPC incluidas en el subtítulo ***II-d (búsqueda de GPC previas)***.

ii. **Búsqueda de RS publicadas como artículos científicos:**

Para cada una de las preguntas PICO planteadas por el GEG, se realizó una búsqueda sistemática de RS que respondan la pregunta y que hayan sido publicadas como artículos científicos. Esta búsqueda fue realizada en las bases de datos PubMed y CENTRAL. Posteriormente, se escogieron aquellas RS que hayan cumplido con los criterios de inclusión de cada pregunta PICO. Los términos de búsqueda y las listas de RS incluidas y excluidas para cada pregunta PICO se muestran en el **Anexo N° 2**.

iii. **Selección de la evidencia para la toma de decisiones para cada pregunta:**

Para cada pregunta PICO, se listaron las RS encontradas que hayan respondido dicha pregunta (ya sea RS realizadas por alguna GPC, o RS publicadas como artículos científicos).

Para cada desenlace crítico o importante, cuando no se encontraron RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se realizó una búsqueda sistemática *de novo* de estudios primarios en Pubmed y CENTRAL. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de estudios encontrados en estas búsquedas *de novo* se detallan en el **Anexo N° 2**.

Cuando para un desenlace se encontró al menos una RS de calidad aceptable a criterio del GEG, se procedió a seleccionar una RS, que idealmente fue aquella que tuvo: la más alta calidad evaluada con la herramienta *A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews-II* (AMSTAR-II) [10] modificada por IETSI-EsSalud, la más reciente fecha en la que realizó su búsqueda bibliográfica, y el mayor número de estudios encontrados.

Una vez seleccionada una RS, el GEG decidió si era pertinente actualizar dicha RS, considerando para ello:

- El tiempo que ha transcurrido desde la búsqueda realizada por la RS y la velocidad de producción científica de estudios en el tema (2 años en aquellos temas en los que la producción científica es abundante, 5 años en aquellos temas en los que la producción científica es limitada)
- La actualidad de la pregunta (pues para algunas preguntas ya no se realizan estudios)
- La certeza de los resultados de la RS (optando por actualizar aquellas RS cuyos estimados globales tuvieran una baja o muy baja certeza de la evidencia)

Cuando se decidió que era pertinente actualizar alguna RS, se realizó una búsqueda sistemática de estudios primarios en Pubmed y CENTRAL, desde la fecha en la que la RS realizó su búsqueda. Los términos de búsqueda, criterios de inclusión, y número de

estudios encontrados de las actualizaciones realizadas para cada pregunta se detallan en el **Anexo N° 2**.

Una vez que se definió la evidencia a usar para el desenlace en cuestión, para la toma de decisiones, se realizó lo siguiente:

- Si la RS seleccionada realizó un meta análisis (MA), que a consideración del GEG haya sido correctamente realizado, se usó dicho MA.
- Si la RS seleccionada no realizó un MA o realizó un MA que a consideración del GEG no haya sido correctamente realizado, o si no se encontró una RS y se realizó una búsqueda de estudios primarios, se realizó un MA siempre que sea considerado útil y siempre que sea posible realizarlo con los datos recolectados. Para ello, se prefirió usar modelos aleatorios, debido a la heterogeneidad de los estudios.
- Si no se encontró ni se pudo realizar un MA, se consideró el o los estudios más representativos para la toma de decisiones. Cuando solo se contó con un estudio, se consideró dicho estudio para la toma de decisiones.

f. Evaluación del riesgo de sesgo y de la certeza de la evidencia.

i. Evaluación de riesgo de sesgo

Para cada uno de los estudios primarios seleccionados, el GEG determinó si era necesario realizar la evaluación de riesgo de sesgo. Esta evaluación fue por lo general realizada cuando la RS seleccionada no realizó la evaluación de los estudios que incluyó, o cuando la RS seleccionada realizó dicha evaluación pero ésta no fue de calidad o fue hecha para varios desenlaces y esperablemente el resultado de la evaluación cambiaría al enfocarnos en el desenlace que se estuviera evaluando (por ejemplo, el riesgo de sesgo por no realizar el cegamiento de los evaluadores sería diferente para el desenlace “dolor” que para el desenlace “muerte”).

Las evaluaciones realizadas para identificar el riesgo de sesgo de los estudios primarios se muestran en el **Anexo N° 3**.

Las herramientas usadas para evaluar el riesgo de sesgo fueron:

- Los ECA (Ensayos clínicos aleatorizados) fueron evaluados usando la herramienta de riesgo de sesgo de Cochrane [11]
- Los estudios observacionales fueron evaluados usando la herramienta de Newcastle-Ottawa [12]
- Los estudios de diagnóstico fueron evaluados usando la herramienta QUADAS-2 [13]

ii. Evaluación de la certeza de la evidencia

Para evaluar la certeza de la evidencia, se siguió la metodología GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La certeza de la evidencia según esta metodología se basa en 9 aspectos: tipo de estudio, riesgo de sesgo, inconsistencia, evidencia indirecta, imprecisión, sesgo de publicación, tamaño de efecto, relación dosis-respuesta, y efecto de confusores (los tres últimos aspectos son

evaluados en estudios observacionales) [14]. Finalmente, la certeza de la evidencia para cada desenlace evaluado pudo ser alta, moderada, baja, y muy baja.

Para resumir la evaluación de la certeza de la evidencia, se usaron tablas de *Summary of Findings* para cada pregunta PICO. Para aquellos desenlaces para los cuales no se contó con una tabla de perfil de evidencias GRADE previa (publicada en la RS o GPC seleccionada para dicha pregunta PICO), se elaboraron estas tablas. De lo contrario, se evaluó si se podían usar estas tablas o se debían elaborar nuevas tablas. Se elaboraron nuevas tablas cuando se sospechó que la tabla previa no correspondía a nuestro contexto o presentaba inconsistencias.

En cada pregunta PICO, luego de asignar el nivel de certeza de la evidencia para todos sus desenlaces de interés, se le asignó a la pregunta PICO el nivel de certeza más bajo alcanzado por alguno de estos desenlaces.

g. Formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas.

Para la formulación de las recomendaciones y buenas prácticas clínicas (BPC), el GEG realizó reuniones periódicas, en las cuales los metodólogos presentaron la evidencia recolectada para cada una de las preguntas clínicas, en base a la cual los especialistas clínicos determinaron las recomendaciones. Cuando no se alcanzó consenso para alguna recomendación, se procedió a realizar una votación y llegar a una decisión por mayoría simple.

Se calcularon los efectos absolutos para cada desenlace (diferencias de riesgos para desenlaces dicotómicos, o diferencias de medias para desenlaces numéricos). Para el cálculo de las diferencias de riesgos, se consideró que la incidencia del desenlace en el grupo control fue la reportada por el cuerpo de la evidencia, salvo se mencione lo contrario para alguna pregunta.

La elaboración de las recomendaciones de la presente GPC estuvo en base a la metodología *Evidence to Decision* (EtD) [15, 16] que valora: beneficios, daños, certeza, valoración de los desenlaces, uso de recursos, equidad, aceptabilidad y factibilidad; para las intervenciones u opciones a ser evaluadas. Para la presente GPC, el GEG consideró que no era imperativo realizar búsquedas sistemáticas de costos, de valoración de los *outcomes* por los pacientes, ni de factibilidad de implementación.

Teniendo todo esto en cuenta, se estableció la dirección (a favor o en contra) y la fuerza (fuerte o condicional) de cada recomendación [17].

Finalmente, se establecieron puntos de BPC (enunciados que el GEG emite estos puntos en base a su experiencia clínica), notas de implementación (NI) (enunciados que en opinión del GEG deberían ser tomados en cuenta por la institución para ser desarrollados en nuestro contexto) y se diseñaron los flujogramas que resumen las principales recomendaciones de la GPC.

Para las preguntas que, en opinión del GEG, no pudieron ser contestadas con la evidencia actual (debido a que la pregunta no podía responderse en base a evidencias, a que el contexto local para esta pregunta era tan particular que la evidencia disponible no sería útil, o a otros motivos), no se formularon recomendaciones sino puntos de BPC.

h. Validación de la Guía de Práctica Clínica.

Validación con especialistas clínicos

Se realizó una reunión con un grupo de especialistas clínicos en la condición a tratar, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC. Seguidamente, se realizó la técnica Delphi para que los especialistas puedan evaluar qué tan adecuada fue cada una de las recomendaciones y puntos de BPC. Las observaciones y los puntajes obtenidos fueron tomados en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con expertos se exponen a continuación:

Nombre	Institución	Especialidad	Profesión/Cargo
Roger Costta Olivera	Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta	Neonatología	Médico asistente
Margarita Llontop Panta	Sociedad Peruana de Pediatría	Neonatología	Coordinadora de Neonatología de la Sociedad Peruana de Pediatría
Patricia Camarena Flores	Hospital Nacional Ramiro Prialé	Nutricionista	Nutricionista
Carmen Marlene Huaranga Atau	Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen	Neonatología	Enfermera Asistencial
Martina Zegarra Linares	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Pediatra-Neonatóloga	Pediatra-Neonatóloga
Tania Solis Mezarino	Seguro Social del Perú - Lima	Neonatología	Medico asistente
Nelly Ríos Vera	Hospital Lambayeque - Essalud	Nutricionista clínica	Jefe de servicio de nutrición
Maritza Lidia Fernandez Ramirez	Ministerio de salud	UCI Neonatal	Supervisora
Roxana Molina Jimenex	Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins	Neonatología	Médico
Nuth Igvna Mezarina Ticona	EsSalud-Sede central	Neonatología	Enfermera

Validación con tomadores de decisiones.

Se realizó una reunión con tomadores de decisiones de EsSalud, con quienes se revisó y discutió las recomendaciones, los puntos de BPC, y los flujogramas de la GPC; con especial énfasis en la su aceptabilidad y aplicabilidad para el contexto de EsSalud. Las observaciones brindadas fueron tomadas en cuenta para realizar cambios en la formulación o presentación de las recomendaciones y puntos de BPC.

Los asistentes a esta reunión de validación con tomadores de decisiones se exponen a continuación:

Nombre	Institución
Hector Manuel Quispilloclla Tavara	Gerencia Central de Seguros y Prestaciones Económicas
Luis Felipe Elias Lazo	Gerencia Central de Prestaciones de Salud
Liliana Marleny Chirinos Aponte De Vera	Gerencia Central de Operaciones

Validación con Pacientes

Debido a su condición fisiológica y clínica de los pacientes, el GEG consideró que no era factible realizar la validación para este caso.

i. Revisión externa al GEG.

El GEG decidió que la revisión externa se llevaría a cabo convocando a los siguientes expertos:

- **Revisor clínico**
  - Juan Jose Mendoza Oviedo
    - Médico neonatólogo
    - Universidad Peruana Cayetano Heredia
  - Roxana Lilian Molina Jimenez
    - Médico neonatólogo
    - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins
- **Revisor metodológico**
  - Taype Rondán, Álvaro Renzo
    - Médico cirujano magister en Ciencias Epidemiológicas por la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.

V. Desarrollo de las preguntas y recomendaciones

Pregunta 1. En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana o fórmula para prematuro?

Introducción

Los recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas) tienen un mayor riesgo de sufrir deficiencias nutricionales y enfermedades como la enterocolitis necrosante (ECN) [18], por lo que se sugiere iniciar la nutrición enteral [19]. Sin embargo, existen dudas sobre qué debería usarse: leche humana o fórmula para prematuros [18, 20].

Preguntas PICO abordadas en esta pregunta clínica:

La presente pregunta clínica abordó las siguientes preguntas PICO:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1.1	Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)	Leche humana / Fórmula para prematuro	***Críticos:*** - Mortalidad - Enterocolitis necrotizante - Sepsis - Retinopatía del prematuro - Neurodesarrollo - Restricción de crecimiento extrauterino ***Importantes:*** - Ganancia de peso - Ganancia de talla - Perímetro cefálico - Duración o exclusividad de la lactancia materna - Nutrición enteral completa - Duración de la estancia hospitalaria

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. Al no encontrarse ninguna RS, se realizó una búsqueda *de novo* de ECA (**Anexo N° 2**).

Se identificó que la GPC de la "Academia de Nutrición y Dietética" realizó una RS sobre esta pregunta. Sin embargo, esta GPC no incluyó información suficiente como para entender cómo realizó su revisión. Se encontraron 3 RS publicadas como artículos científicos: Taylor 2022[21], Yu 2019[22] y Koo 2014[23]. 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)
Taylor 2022 (Se consideró como intervención a la ingesta de leche materna > 75%)	10/14	Junio 2020	● Mortalidad (1 EO) ● Enterocolitis Necrotizante (3 EO) ● Sepsis (2 EO) ● Retinopatía del prematuro (2 EO) ● Ganancia de peso (4 EO) ● Ganancia de talla (2 EO) ● Perímetro cefálico (1 EO)
Yu 2019 (Se consideró como intervención a la ingesta de leche humana donada complementada o no con leche materna fortificada)	8/14	Noviembre 2018	● Mortalidad (4 ECA) ● Ganancia de peso (4 ECA) ● Ganancia de talla (3 ECA) ● Ganancia de circunferencia de cabeza (4 ECA) ● Estancia hospitalaria (2 ECA) ● Incidencia de NEC (6 ECA) ● Incidencia de sepsis (5 ECA) ● Incidencia de ROP (3 ECA)
Koo 2014 *	3/12	Agosto de 2014	● Neurodesarrollo (7 EO)

* Esta RS no realiza MA.

Se decidió realizar una búsqueda de ECA para actualizar la RS de Koo 2014 para el desenlace de neurodesarrollo. En esta búsqueda, no se encontraron ECA que responda la pregunta planteada.

Evidencia por cada desenlace:

PICO 1.1: Leche humana vs fórmula para prematuro

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Taylor 2022 y Yu 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Yu 2019** [22], debido a que fue la única que evaluó el desenlace de mortalidad, además que incluyó el mayor número de estudios tipo ECA resumidos en un metaanálisis.
  - Para este desenlace, la RS de Yu 2022 realizó un MA de 4 ECA (n=652). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer o extremadamente bajo peso al nacer (< 1500 g)
    - El **escenario clínico** fue hospitalario.
    - La **intervención** fue la ingesta de leche humana donada complementada o no con leche materna fortificada.
    - El **comparador** fue la ingesta exclusiva de fórmula para prematuro.
    - El **desenlace** de mortalidad fue definido como el riesgo de morir durante el tiempo de hospitalización.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Yu 2019 debido a que su búsqueda fue reciente (noviembre 2018).

- Enterocolitis Necrotizante (ECN):
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Taylor 2022 y Yu 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Taylor 2022** [21], debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios, aunque estos sean observacionales.
  - Para este desenlace, la RS de Taylor 2022 realizó un MA de 3 EO (n=598). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g y/o <32 semanas)
    - El **escenario clínico** fue hospitalario.
    - La **intervención** fue la ingesta de leche materna > 75%
    - El **comparador** fue la ingesta exclusiva de fórmula para prematuro
    - El **desenlace** de ECN fue definido como presencia de nuevos casos entre la semana 6 y 11.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Taylor 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Sepsis:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Taylor 2022 y Yu 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Taylor 2022** [21], debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios, aunque estos sean observacionales.
  - Para este desenlace, la RS de Taylor 2022 realizó un MA de 2 EO (n=532). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definidos anteriormente.
    - El **desenlace** de sepsis fue definido como presencia de nuevos casos entre la semana 7 y 11.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Taylor 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Retinopatía del prematuro:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Taylor 2022 y Yu 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Taylor 2022** [21], debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios, aunque estos sean observacionales.
  - Para este desenlace, la RS de Taylor 2022 realizó un MA de 2 EO (n=532). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definidos
    - Anteriormente.
    - El desenlace de la retinopatía del prematuro fue definido como presencia de nuevos casos entre la semana 7 y 11.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Taylor 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Ganancia de peso:

- Para este desenlace se contó con dos RS: Taylor 2022 y Yu 2019.
- Se decidió tomar como referencia la RS de **Taylor 2022** [21], debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios, aunque estos sean observacionales.
- Para este desenlace, la RS de Taylor 2022 realizó un MA de 4 EO (n=93). Estos tuvieron las siguientes características:
  - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definidos anteriormente.
  - El **desenlace** de ganancia de peso fue definido como el aumento de peso en gramos entre la semana 2 y los 6 meses.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Taylor 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Ganancia de talla:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Taylor 2022 y Yu 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Taylor 2022** [21], debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios, aunque estos sean observacionales.
  - Para este desenlace, la RS de Taylor 2022 realizó un MA de 2 EO (n=40). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definidos anteriormente.
    - El **desenlace** de talla fue definido como la elongación en centímetros entre la semana 2 y los 120 días.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Taylor 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Perímetro cefálico:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Taylor 2022 y Yu 2019.
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Taylor 2022** [21], debido a que fue la de mayor calidad, la que realizó su búsqueda más recientemente, y la que incluyó el mayor número de estudios, a pesar de que estos sean observacionales.
  - Para este desenlace, la RS de Taylor 2022 realizó un MA de 1 EO (n=10). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definidos anteriormente.
    - El **desenlace** de perímetro cefálico fue definido como el aumento en centímetros entre la semana 2 y 12.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Taylor 2022 debido a que su búsqueda fue reciente (junio 2020).

- Neurodesarrollo:
  - Para este desenlace se contó con dos RS: Koo 2014[23].
  - Se decidió tomar como referencia la **RS de Koo 2014**, debido a que fue la única que evaluó este desenlace.

- La RS de Koo 2014 incluyó 7 EO, sin embargo, no se realizó un MA. Solo el estudio de Tanaka 2009[24] incluida en la RS respondía la pregunta planteada. El estudio de Tanaka 2009 presentó las siguientes características:
  - La **población** fue el recién nacido prematuro.
  - El **escenario clínico** fue hospitalario. El enrolamiento se desarrolló en el Hospital Universitario Juntendo de Tokio, Japón.
  - La **intervención** fue el grupo de bebés que recibieron leche humana. Se definió grupo alimentado con leche que consistía en más del 80% de leche materna durante el primer mes de vida.
  - El **comparador** fue el grupo de bebés que recibieron fórmula para prematuro.
  - El **desenlace** de neurodesarrollo fue medido a los 5 años través de la escala de la Batería de evaluación Kaufman para niños (KABC), el cual constó de medir el procesamiento mental, simultáneo y secuencial.
- El GEG consideró necesario actualizar la RS de Koo 2014 debido a que su búsqueda fue en el 2014. Sin embargo, en la actualización de la búsqueda no se encontraron estudios que respondieran la pregunta planteada.

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings*, SoF):

Población: Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)
Intervención: Leche humana
Comparador: Fórmula para prematuro
Autores: Gandy Kerlin Dolores Maldonado, Victor Andrés Velásquez Rimachi

Bibliografía por desenlace:

- ***Mortalidad:*** Se considero la RS elaborada por Yu et al 2019.
- ***Enterocolitis necrotizante:*** Se considero la RS elaborada por Taylor et al 2022.
- ***Sepsis:*** Se considero la RS elaborada por Taylor et al 2022.
- ***Retinopatía del prematuro:*** Se considero la RS elaborada por Taylor et al 2022.
- ***Neurodesarrollo:*** *Basada en el EO de Tanaka 2009 perteneciente a la R.S de Koo 2014.*
- ***Restricción de crecimiento extrauterino:*** *No se encontró evidencia para este desenlace.*
- ***Ganancia de peso:*** Se considero la RS elaborada por Taylor et al 2022.
- ***Ganancia de talla:*** Se considero la RS elaborada por Taylor et al 2022.
- ***Perímetro cefálico:*** Se considero la RS elaborada por Taylor et al 2022.
- ***Duración o exclusividad de la lactancia materna:*** *No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.*
- ***Nutrición enteral completa:*** *No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.*
- ***Duración de la estancia hospitalaria:*** *No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.*

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención:** Leche humana	**Comparación:** Fórmula	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación**
Mortalidad	CRÍTICO	652 (4 ECA)	21/323 (6.5%)	25/329 (7.6%)	**OR 0.84** (0.47 a 1.52)	**11 menos por 1,000** (de 36 menos a 33 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar leche humana en lugar de fórmula, con respecto al riesgo de muerte
Enterocolitis Necrotizante seguimiento: rango 6 semanas a 11 semanas	CRÍTICO	598 (3 EO)	9/357 (2.5%)	15/241 (6.2%)	**OR 0.55** (0.22 a 1.39)	**27 menos por 1,000** (de 48 menos a 22 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar leche humana en lugar de fórmula, con respecto a la enterocolitis necrotizante.
Sepsis seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas	CRÍTICO	532 (2 EO)	45/325 (13.8%)	40/207 (19.3%)	**OR 0.73** (0.45 a 1.18)	**44 menos por 1,000** (de 96 menos a 27 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,c]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar leche humana en lugar de fórmula, con respecto a la sepsis.
Retinopatía del prematuro seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas	CRÍTICO	532 (2 EO)	4/325 (1.2%)	24/207 (11.6%)	**OR 0.11** (0.04 a 0.31)	**102 menos por 1,000** (de 111 menos a 77 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [b,d]	Por cada 1000 personas a las que brindemos la leche humana en lugar de la fórmula, podría ser que disminuyamos 102 casos de retinopatía del prematuro (-111 a -177), aunque la evidencia es incierta.
Neurodesarrollo	CRÍTICO	18 (1 EO)	▪ La revisión sistemática incluye 7 estudios observacionales que tienen como objetivo medir el neurodesarrollo. ▪ Luego de la revisión de los 7 estudios primarios se constata que solo el estudio de Tanaka 2009 cumple con los criterios para responder la pregunta. ▪ Dentro de los hallazgos del estudio de Tanaka, se tiene resultados medidos a los 5 años a través de la batería de evaluación Kaufman para niños (KABC): ▪ Procesamiento mental 100.9 ± 14.6 94.5 ± 11.8 ▪ Procesamiento simultáneo 99.3 ± 13.8 94.6 ± 15.9 ▪ Procesamiento secuencial ** LH: 106.7 ± 14.5 FPP: 94.7 ± 11.6				⨁◯◯◯ MUY BAJA [e]	-
Restricción de crecimiento extrauterino	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						

Ganancia de peso* seguimiento: rango 2 semanas a 6 meses	IMPORTANTE	93 (4 EO)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	-	**SMD 0.57 gramos menos** (1.09 menos a 0.05 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,f]	Brindar leche humana en lugar de la fórmula, podría causar 0.57 gramos menos de ganancia de peso entre el rango de 2 semanas a 6 meses (-1.09 a - 0.05), aunque la evidencia es incierta.
Ganancia de talla* seguimiento: rango 2 semanas a 120 días	IMPORTANTE	40 (2 EO)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	-	**SMD 1.08 centímetro menos** (1.75 menos a 0.42 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,g]	Brindar leche humana en lugar de la fórmula, podría causar 1.08 centímetros menos de talla entre el rango de 2 semanas a 120 días (-1.75 a - 0.42), aunque la evidencia es incierta.
Perímetro cefálico* seguimiento: rango 2 semanas a 12 semanas	IMPORTANTE	10 (1 EO)	No reportado en la RS	No reportado en la RS	-	**SMD 1.23 centímetros menos** (2.58 menos a 0.12 más)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,g]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar leche humana en lugar de fórmula, con respecto al perímetro cefálico.
Duración o exclusividad de la lactancia materna	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Nutrición enteral completa	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Duración de la estancia hospitalaria	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						

IC: Intervalo de confianza; **EO:** Estudios observacionales; **OR:** Odds ratio, **SDM:** Diferencia de medias estandarizada

Notas:

* Se consideró el subgrupo de EO que no fortificaron la leche materna.

** Los datos son medias ± SD. Las diferencias entre grupos son significativas a un p < 0,05, prueba U de Mann-Whitney.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo dado que < 50% del "weight" del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
b. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que se tuvo un total < 50 eventos.
c. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que se tuvo un total < 300 eventos.
d. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo dado que se reporta sesgo de selección, desgaste y realización.
e. Se disminuye 2 niveles de evidencia por riesgo de sesgo dado que el estudio (100% "weight") no declara haber realizado ajuste por confusores, es incierto si la evaluación es cegada y no se establece un mínimo de pérdidas, pero de los 26 invitados, respondieron 18.
f. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 300 pacientes.
g. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que tienen en total < 50 pacientes.

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

Presentación:

Pregunta 1: En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana o fórmula para prematuro?	
Población:	Recién nacidos de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)
Intervención:	Leche humana
Comparador:	Fórmula para prematuro
Desenlaces:	**Críticos:** ● Mortalidad ● Enterocolitis necrotizante ● Sepsis ● Retinopatía del prematuro ● Neurodesarrollo ● Restricción de crecimiento extrauterino **Importantes:** ● Ganancia de peso ● Ganancia de talla ● Perímetro cefálico ● Duración o exclusividad de la lactancia materna ● Nutrición enteral completa ● Duración de la estancia hospitalaria
Escenario:	Centros asistenciales de EsSalud que realizan el manejo de la nutrición enteral en el recién nacido prematuro
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ○ Pequeño ● Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	<table><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><tr><td>Mortalidad</td><td>652 (4 ECA)</td><td>**OR 0.84** (0.47 a 1.52)</td><td>**11 menos por 1,000** (de 36 menos a 33 más)</td><td>⨁◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Enterocolitis Necrotizante seguimiento: rango 6 semanas a 11 semanas</td><td>598 (3 EO)</td><td>**OR 0.55** (0.22 a 1.39)</td><td>**27 menos por 1,000** (de 48 menos a 22 más)</td><td>⨁◯◯◯ MUY BAJA</td></tr><tr><td>Sepsis seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas</td><td>532 (2 EO)</td><td>**OR 0.73** (0.45 a 1.18)</td><td>**44 menos por 1,000** (de 96 menos a 27 más)</td><td>⨁◯◯◯ MUY BAJA</td></tr></table>	El GEG consideró que el beneficio fue **moderado** (puesto que el efecto sobre la retinopatía de la prematuridad sería importante. Además, los efectos sobre la mortalidad, enterocolitis necrotizante, sepsis no serían despreciables)

Retinopatía del prematuro seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas	532 (2 EO)	**OR 0.11** (0.04 a 0.31)	**102 menos por 1,000** (de 111 menos a 77 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA
Neurodesarrollo	18 (1 EO)	-	-	⨁◯◯◯ MUY BAJA
Restricción de crecimiento extrauterino	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Duración o exclusividad de la lactancia materna	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Nutrición enteral completa	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Duración de la estancia hospitalaria	No se encontró evidencia para este desenlace.			

En *Recién nacidos de muy bajo peso al nacer (< 1500 g y/o <32 semanas):*

- Por cada **1000 personas** a las que brindemos la leche humana en lugar de la fórmula, **podría ser que** disminuyamos 102 casos de retinopatía del prematuro (IC 95%: -111 a -77).
- En contraste, la evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar leche humana en lugar de fórmula, con respecto al riesgo de muerte, la enterocolitis necrotizante, la sepsis, el perímetro cefálico y el neurodesarrollo.
- En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para los desenlaces de restricción de crecimiento extrauterino, duración o exclusividad de la lactancia materna, nutrición enteral completa y duración de la estancia hospitalaria.

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ● Se desconoce		El GEG consideró que el daño se desconoce (puesto que los efectos sobre la ganancia de peso, ganancia de talla y perímetro cefálico fueron inciertos).

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**
Ganancia de peso* seguimiento: rango 2 semanas a 6 meses	93 (4 EO)	-	SMD **0.57 gramos menos** (1.09 menos a 0.05 menos)	⨁◯◯◯ MUY BAJA
Ganancia de talla* seguimiento: rango 2 semanas a 120 días	40 (2 EO)	-	SMD **1.08 centímetro menos** (1.75 menos a 0.42 menos)	⨁◯◯◯ Muy baja
Perímetro cefálico* seguimiento: rango 2 semanas a 12 semanas	10 (1 EO)	-	SMD **1.23 centímetros menos** (2.58 menos a 0.12 más)	⨁◯◯◯ Muy baja

Por cada 1000 personas a las que brindemos leche humana en lugar de la fórmula para prematuro, podría causar 0.57 gramos menos de ganancia de peso

	(-1.09 a - 0.05), 1.08 centímetros menos de talla (-1.75 a - 0.42), aunque la evidencia es incierta. En contraste, no modificaríamos el perímetro cefálico, aunque la evidencia es incierta.	

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios		

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Certeza
Mortalidad	CRÍTICO	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b]
Enterocolitis Necrotizante seguimiento: rango 6 semanas a 11 semanas	CRÍTICO	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,b]
Sepsis seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas	CRÍTICO	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,c]
Retinopatía del prematuro seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas	CRÍTICO	⨁◯◯◯ MUY BAJA [b,d]
Neurodesarrollo (Medición a los 5 años)	CRÍTICO	⨁◯◯◯ MUY BAJA [e]
Ganancia de peso seguimiento: rango 2 semanas a 6 meses	IMPORTANTE	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,f]
Talla seguimiento: rango 2 semanas a 120 días	IMPORTANTE	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,g]
Perímetro cefálico seguimiento: rango 2 semanas a 12 semanas	IMPORTANTE	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a,g]

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo dado que < 50% del "weight" del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
b. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que se tuvo un total < 50 eventos.
c. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que se tuvo un total < 300 eventos.
d. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo dado que se reporta sesgo de selección, desgaste y realización.
e. Se disminuye 2 niveles de evidencia por riesgo de sesgo dado que el estudio (100% "weight") no declara haber realizado ajuste por confusores, es incierto si la evaluación es cegada y no se establece un mínimo de pérdidas, pero de los 26 invitados, respondieron 18.
f. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 300 pacientes.
g. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que tienen en total < 50 pacientes.

Entre los desenlaces críticos (mortalidad, ECN, sepsis, retinopatía del prematuro y neurodesarrollo), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí	No se contó con evidencia para los desenlaces restricción del crecimiento extrauterino, duración o exclusividad de la lactancia materna, nutrición enteral completa, duración de la estancia hospitalaria. Además, el panel consideró que futuramente también se evalúe el desenlace de aumento de masa magra.	

Balance de los efectos:
¿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

<table>
<tr><td>○ 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</td><td></td><td>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Uso de recursos:
¿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)?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Costos elevados
○ Costos moderados
○ Intervención y comparador cuestan similar
● Ahorros moderados
○ Ahorros extensos
○ Varía
○ Se desconoce</td><td>Gastos del comparador frente a la intervención:
<table><tr><td></td><td>Intervención: Leche humana</td><td>Comparador: Fórmula para prematuro</td></tr><tr><td>Presentación</td><td>-</td><td>polvo</td></tr><tr><td>Costo unitario</td><td>-</td><td>S/ 0.08 por gramo</td></tr><tr><td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td><td>-</td><td>6.48 gramos/día</td></tr><tr><td>Duración del esquema</td><td>-</td><td>3 semanas</td></tr><tr><td>Costo total tratamiento por persona:</td><td>Ninguno</td><td>S/ 0.08 * 6.48 * 21 = S/ 10.9</td></tr><tr><td>Diferencia</td><td colspan="2">Por paciente, el comparador cuesta S/ 10.9 más que el comparador.</td></tr></table></td><td>El GEG consideró que la leche materna es un recurso auto proporcionado por las madres que no acarrea algún costo económico a la institución, por el contrario la fórmula para prematuro ocasionaría costos moderados, considerando que la magnitud de recién nacidos en EsSalud es considerables.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Inequidad:
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad?
<u>Definiciones</u>
• 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)
• 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)</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Reduce la equidad
○ Probablemente reduce la equidad
○ Probablemente no tenga impacto en la equidad
● Probablemente incrementa la equidad
○ Incrementa la equidad
○ Varía
○ Se desconoce</td><td></td><td>El GEG consideró que el uso de leche humana probablemente incremente la equidad, ya que es un recurso universalmente disponible y es potencialmente empleable por los cuidadores.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Aceptabilidad:
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ No
○ Probablemente no
○ Probablemente sí
● Sí
○ Varía
○ Se desconoce</td><td></td><td>Personal de salud: el personal de salud expresa la importancia del uso de leche humana en comparación con fórmulas industriales, por tanto, estarían dispuestos a innovar en estrategias para su uso continuo en un futuro incluso a través de la implementación de los bancos de leche humana.

Pacientes: los pacientes estarían dispuestos a priorizar el uso de leche humana en comparación con</td></tr>
</table>

		proporcionar una fórmula industrial para sus hijos.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		El GEG consideró que el emplear leche humana sería una práctica rutinaria y fisiológicamente adecuada y por ello sería muy factible. Sin embargo, para proporcionarla en forma donada se requeriría de un banco de leche humana, actualmente no disponible en EsSalud. Sin embargo, actualmente se gestiona la leche donada en conjunto con otros hospitales como San Bartolomé, La maternidad de Lima, entre otros. El personal disponible se encuentra capacitada para gestionar leche donada, sin embargo, esta capacitación debiese ser asegurada los profesionales del cuidado de las regiones distintitas a Lima y Callao.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIO	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑO	Grande	Moderada		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
CONSIDERA TODOS LOS DESENLACES IMPORTANTES	No	Posiblemente no		Posiblemente sí	Sí		
BALANCE DE BENEFICIO / DAÑO	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
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Costos y ahorros despreciables	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Incrementa la inequidad	Probablemente incrementa la inequidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce

	JUICIOS					
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	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
Dirección: En recién nacidos de muy bajo peso al nacer, los beneficios se consideraron moderados puesto que el efecto sobre la retinopatía de la prematuridad sería importante y los daños se desconocen, puesto que los efectos sobre la menor ganancia de peso, ganancia de talla y perímetro cefálico fue incierto. Por este motivo se optó por emitir una recomendación **a favor**. **Fuerza:** Aunque la certeza de evidencia fue muy baja, el efecto en el desenlace crítico "retinopatía de la prematuridad" es importante y los efectos en la mortalidad, enterocolitis necrotizante, sepsis no serían despreciables. Además, la leche humana ocasionaría ahorros moderados, probablemente incremente la equidad, factible y sea aceptable por parte de los profesionales de salud y pacientes. Por ello se decidió emitir una recomendación **fuerte**.	En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), recomendamos ofrecer leche humana para la nutrición enteral. **Recomendación fuerte a favor** **Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir el siguiente PBPC respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
La leche humana es el principal alimento en el recién nacido y debe ser ofrecida inmediatamente después del nacimiento. En primera instancia es idóneo ofrecer la leche de la propia madre, sin embargo, cuando no está disponible se puede optar por leche donada pasteurizada de banco de leche. En casos donde la institución no disponga de las condiciones necesarias para la provisión segura de leche donada se podría optar por la fórmula para prematuros. Esto va en línea con lo enunciado por las guías de la "Academia de Nutrición y Dietética" [25] y la del gobierno de la India [26].	Cuando la leche de la madre no está disponible, usar leche humana donada pasteurizada de banco. Si la leche humana donada no está disponible, considerar la fórmula para prematuro.

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	**Críticos** ● Mortalidad ● Enterocolitis necrosante ● Sepsis ● Retinopatía del prematuro ● Neurodesarrollo **Importantes** ● Duración o exclusividad de la lactancia materna ● Nutrición enteral completa ● Recuperación del peso nacimiento ● Duración de la estancia hospitalaria

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	● Mortalidad por todas las causas (6 ECA) ● Incidencia de la enterocolitis necrotizante (estadio ≥2, criterios de estadificación de Bell) (9 ECA) ● Sepsis de inicio tardío (9 ECA) ● Tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa (5 ECA) ● Duración de estancia hospitalaria (3 ECA)

Colonetti 2022	8/13	Marzo 2021	● Sospecha de sepsis clínica (4 ECA) ● Cultivo positivo de sepsis (6 ECA)
Ma 2021	8/13	Mayo 2019	● Muerte (5 ECA) ● Incidencia de la enterocolitis necrotizante (8 ECA) ● Sepsis (7 ECA) ● Tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa (7 ECA)
Garg 2018	8/13	Enero 2018	● Mortalidad (2 ECA) ● Incidencia de la enterocolitis necrotizante (estadio ≥2, criterios de estadificación de Bell) (9 ECA) (4 ECA) ● Duración de la estancia hospitalaria (2 ECA) ● Tiempo para alcanzar la nutrición enteral completa (4 ECA)
Panchal 2019	7/13	Abril 2018	● Mortalidad por todas las causas (6 ECA) ● Riesgo de enterocolitis necrotizante (estadio ≥2, criterios de estadificación de Bell) (6 ECA) ● Sepsis de inicio tardío (6 ECA) ● Duración de la estancia hospitalaria (6 ECA) ● 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 ≥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 ≥72 h después del nacimiento y el tratamiento antibiótico basado en el patógeno fue continuado durante ≥ 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 definido 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):**

Población: Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)
Intervención: Calostroterapia
Comparador: No calostroterapia
Autores: Gandy Dolores-Maldonado
Bibliografía por desenlace:
- ***Mortalidad:*** *Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.*
- ***Enterocolitis necrosante:*** *Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.*
- ***Sepsis de inicio tardío:*** *Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.*
- ***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.*
- ***Nutrición enteral completa:*** *Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.*
- ***Recuperación del peso nacimiento:*** *No se encontró información sobre el efecto en este desenlace.*
- ***Duración de la estancia hospitalaria:*** *Se consideró la RS elaborada por Tao et al 2020.*

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: No AINE	Comparación: 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)	⨁⨁◯◯ BAJA [a, b]	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)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [a, c]	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 (n = 689)	60/337 (17.8%)	85/352 (24.1%)	**RR: 0.78** (0.60 a 1.03)	**31 menos por 1000** (de 51 menos a 5 más)	⨁⨁◯◯ BAJA [a, b]	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 (n= 417)	212	205	-	**DM:** -3.60 días (-6.55 a -0.64)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [d, e]	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 (n= 332)	168	164	-	**DM:** -10.38 días (-18.47 a -2.29)	⨁◯◯◯ MUY BAJA [d, f]	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.

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias
*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.

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. 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.
b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que se tienen en total < 300 eventos.
c. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que se tiene en total < 50 eventos.
d. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo, dado que < 50% del "weight" del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.
e. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el I^2 se encuentra entre el 40% a 80%.
f. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el $I^2 > 80\%$.

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

Presentación:

Pregunta 2: En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas) ¿se debería brindar calostroterapia?	
Población:	Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)
Intervención:	Calostroterapia
Comparador:	No calostroterapia
Desenlaces:	**Críticos** ● Mortalidad ● Enterocolitis necrosante ● Sepsis ● Retinopatía del prematuro ● Neurodesarrollo **Importantes** ● Duración o exclusividad de la lactancia materna ● Nutrición enteral completa ● Recuperación del peso nacimiento ● Duración de la estancia hospitalaria
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	(ver tabla interna)	En recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 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)

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 ⊕◯◯◯

	En resumen, en recién nacido con peso muy bajo al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), por cada ***1000*** personas a las que brindemos calostroterapia en lugar de no brindarlo: ● Podría ser que disminuyamos 3.6 días (-6.55 a – 0.64), aunque la evidencia es incierta. ● En contraste, no modificaremos el riesgo de muerte, enterocolitis necrotizante, sepsis de inicio tardío ni duración de estancia hospitalario. ● 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.	

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ● Se desconoce	No se encontró desenlaces de daño dentro de la evidencia abordada.	El panel consideró que los daños se **desconocen**, dado que no se halló evidencia.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Certeza**
Muerte	CRÍTICO	BAJA ⨁⨁◯◯ a, b
Enterocolitis necrotizante	CRÍTICO	MUY BAJA ⨁◯◯◯ a, c
Sepsis de inicio tardío	CRÍTICO	BAJA ⨁⨁◯◯ a, b
Tiempo para alcanzar la alimentación enteral completa (días)	IMPORTANTE	MUY BAJA ⨁◯◯◯ d, e
Duración de estancia hospitalaria (días)	IMPORTANTE	MUY BAJA ⨁◯◯◯ d, f

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. 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.
b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que se tienen en total < 300 eventos.
c. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que se tiene en total < 50 eventos.
d. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo, dado que < 50% del "weight" del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.
e. Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el I^2 se encuentra entre el 40% a 80%.
f. Se disminuyó dos niveles de certeza de evidencia por inconsistencia, dado que el I^2 > 80%.

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí	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. Además, el panel consideró importante haber incluido desenlaces como marcadores del sistema inmunológico.	

Balance de los efectos:
¿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
○ 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		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance **probablemente favorece a la intervención.**
Uso de recursos: ¿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
○ Costos extensos ○ Costos moderados ● Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	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 **costos son pequeños**.	
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad? *Definiciones* ● *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)* ● *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)*		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ○ Probablemente no tenga impacto en la equidad ● Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		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.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** el personal de salud expresa la importancia de la calostroterapia en comparación de no ofrecerla, por tanto, estarían dispuestos a ofrecer dicha intervención. ***Pacientes:*** los pacientes estarían dispuestos a ofrecer calostro a sus hijos en comparación con no proporcionarle.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		**Disponibilidad real:** El GEG consideró que la provisión de calostro es un insumo natural y fisiológico que naturalmente todas las madres la producen. **Personal e infraestructura:** 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. Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención **probablemente sí** sea factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	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
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	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
Dirección: En el recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 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 ***a favor*** del uso de la intervención o del comparador. **Fuerza:** 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 **fuerte**.	En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), sugerimos ofrecer calostroterapia. **Recomendación condicional a favor** **Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

Pregunta 3. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?

Para la formulación de la presente pregunta, el GEG tomó conocimiento y consideración del dictamen preliminar de evaluación de tecnología sanitaria Nº 002-DETS-IETSI-2022. "Eficacia y Seguridad de fortificador de leche materna en neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1500 gramos que reciben nutrición enteral", cuya conclusión fue la de no aprobar el uso de fortificador de leche materna en neonatos con edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso al nacer con menos de 1500 gramos, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

Introducción

Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer se encuentran en riesgo de presentar pobre crecimiento y alteraciones en el desarrollo futuro [33], además de presentar elevado riesgo de enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal y retinopatía del prematuro [34, 35]. La "leche humana fortificada" podría propiciar una mejora de estos aspectos, [36, 37], pero se desconoce los beneficios y daños de fortificar la leche con fórmula para prematuros.

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
3.1	Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)	Leche humana fortificada con fórmula para el prematuro / Leche humana no fortificada	**Críticos** – Mortalidad – Enterocolitis necrosante – Sepsis – Retinopatía del prematuro – Neurodesarrollo **Importantes** – Duración o exclusividad de la lactancia materna – Nutrición enteral completa – Recuperación del peso nacimiento – Duración de la estancia hospitalaria

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 identificaron GPC que hayan realizado RS sobre esta pregunta. Sin embargo, la información completa no se encontró disponible al momento. Se encontró 01 RS de ECA

publicada como artículo científico: Kumar et al. [38]. 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)
Kumar 2021 [38]	10/14	Diciembre 2019	● Enterocolitis necrotizante confirmada (2 ECA) ● Tiempo para la alimentación completa (2 ECA) ● Velocidad de ganancia de peso (2 ECA) ● Velocidad de ganancia de talla (2 ECA) ● Velocidad de ganancia de perímetro cefálico (2 ECA) ● Intolerancia alimentaria (2 ECA) ● Estancia hospitalaria (3 ECA)

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Enterocolitis necrotizante confirmada
  - Para este desenlace se contó con una RS: Kumar 2021 [38].
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Kumar 2021** [38], debido a que fue la única que evaluó este desenlace, además de tener una búsqueda reciente.
  - Para este desenlace, la RS de Kumar 2021 [38] realizó un MA de 02 ECA (n=103). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o <32 semanas)
    - El **escenario clínico** fue hospitalario.
    - La **intervención** fortificación con fórmula para prematuro o derivados lácteos.
    - El **comparador** fue la ingesta de leche materna o donada.
    - El **desenlace** de ECN confirmado fue definido como la presencia de nuevos casos durante el régimen de administración.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kumar 2021 [38] debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2019).

- Tiempo para la alimentación completa
  - Para este desenlace se contó con una RS: Kumar 2021 [38].
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Kumar 2021** [38], debido a que la única que cumplió con los criterios de inclusión, además de tener una búsqueda reciente e incluir el desenlace de interés.
  - Para este desenlace, la RS de Kumar 2021 [38] realizó un MA de 02 ECA (n=83). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
    - El **desenlace** de tiempo para la alimentación completa fue definido como el número de días hasta lograr una alimentación completa por vía enteral.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kumar 2021 [38] debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2019).

- Velocidad de ganancia de peso
    - Para este desenlace se contó con una RS: Kumar 2021 [38].
    - Se decidió tomar como referencia la RS de **Kumar 2021** [38], debido a que la única que cumplió con los criterios de inclusión, además de tener una búsqueda reciente e incluir el desenlace de interés.
    - Para este desenlace, la RS de Kumar 2021 [38] realizó un MA de 02 ECA (n=198). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
        - El **desenlace** de velocidad de ganancia de peso fue definido la cantidad de gramos/kilogramos ganados por día del recién nacido.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kumar 2021 [38] debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2019).

- Velocidad de ganancia de talla
    - Para este desenlace se contó con una RS: Kumar 2021 [38].
    - Se decidió tomar como referencia la RS de **Kumar 2021** [38], debido a que la única que cumplió con los criterios de inclusión, además de tener una búsqueda reciente e incluir el desenlace de interés.
    - Para este desenlace, la RS de Kumar 2021 realizó un MA de 02 ECA (n=198). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
        - El **desenlace** de velocidad de ganancia de talla fue definido la cantidad de centímetros por semana ganados del recién nacido.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kumar 2021 [38] debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2019).

- Velocidad de ganancia de perímetro cefálico
    - Para este desenlace se contó con una RS: Kumar 2021 [38].
    - Se decidió tomar como referencia la RS de **Kumar 2021** [38], debido a que la única que cumplió con los criterios de inclusión, además de tener una búsqueda reciente e incluir el desenlace de interés.
    - Para este desenlace, la RS de Kumar 2021 [38] realizó un MA de 02 ECA (n=198). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
        - El **desenlace** de velocidad de ganancia de perímetro cefálico fue definido la cantidad de centímetros por semana ganados del recién nacido.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kumar 2021 [38] debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2019).

- Intolerancia alimentaria
    - Para este desenlace se contó con una RS: Kumar 2021 [38].

- Se decidió tomar como referencia la RS de **Kumar 2021** [38], debido a que la única que cumplió con los criterios de inclusión, además de tener una búsqueda reciente e incluir el desenlace de interés.
- Para este desenlace, la RS de Kumar 2021 realizó un MA de 02 ECA (n=198). Estos tuvieron las siguientes características:
  - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
  - El **desenlace** de intolerancia alimentaria fue definido como presencia de nuevos casos durante el régimen de administración.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kumar 2021 [38] debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2019).

- Estancia hospitalaria
  - Para este desenlace se contó con una RS: Kumar 2021 [38].
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Kumar 2021** [38], debido a que la única que cumplió con los criterios de inclusión, además de tener una búsqueda reciente e incluir el desenlace de interés.
  - Para este desenlace, la RS de Kumar 2021 realizó un MA de 02 ECA (n=231). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
    - El **desenlace** de estancia hospitalaria fue definido la cantidad días de hospitalización del recién nacido.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Kumar 2021 [38] debido a que su búsqueda fue reciente (diciembre 2019).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings* - SoF):

Población: Recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)
Intervención: Leche humana fortificada con fórmula para el prematuro
Comparador: Leche humana sin fortificador
Autores: Victor Andrés Velásquez Rimachi
Bibliografía por desenlace:

- *Velocidad de ganancia de peso:* Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]
- *Velocidad de ganancia de talla:* Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]
- *Velocidad de ganancia de perímetro cefálico:* Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]
- *Intolerancia alimentaria:* Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]
- *Estancia hospitalaria:* Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: Leche humana fortificada con fórmula para el prematuro	Comparación: Leche humana sin fortificador	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación
Mortalidad	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Enterocolitis Necrotizante confirmada (1-6 semanas)	CRÍTICO	2 ECA (n=103)	1/50 (2.0%)	6/53 (11.3%)	RR 0.25 (0.04 a 1.39)	85 menos por 1000 (de 109 menos a 44 más)	⊕◯◯◯ Muy baja [a, b, c]	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar leche humana fortificada en lugar de leche humana sin fortificar, con respecto a la enterocolitis necrotizante confirmada.
Sepsis	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Retinopatía del prematuro	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Neurodesarrollo	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Duración o exclusividad de la lactancia materna	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Tiempo para la alimentación completa (hasta alcanzar 1800g)	IMPORTANTE	2 ECA (n=83)	Media: 16.2 días	Media: 17.04 días	-	MD 1.29 días menos (6.33 menos a 3.75 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯ [a, d, e, f]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto al tiempo para la alimentación completa, aunque la evidencia es incierta
Velocidad de ganancia de peso (hasta alcanzar 1800g)	IMPORTANTE	2 ECA (n=198)	Media: 17.86 g/kg/día	Media: 15.12 g/kg/día	-	MD 2.03 g/kg/día más. (1.15 más. A 2.92 más)	MODERADA ⊕⊕⊕◯[f]	Brindar leche humana fortificada en lugar de la leche humana sin fortificar, probablemente cause 2.03 g/kg/día más de velocidad de ganancia de peso (1.15 a 2.92).
Velocidad de ganancia de talla (hasta alcanzar 1800g)	IMPORTANTE	2 ECA (n=198)	Media: 0.9 cm/semana	Media: 0.77 cm/semana	-	MD 0.12 cm/semana más. (0.02 más. a 0.22 más)	BAJA ⊕⊕◯◯[f, g]	Brindar leche humana fortificada en lugar de la leche humana sin fortificar, podría causar 0.12 cm/semana más de velocidad de ganancia de talla (0.02 a 0.22).
Velocidad de ganancia de perímetro cefálico (hasta alcanzar 1800g)	IMPORTANTE	2 ECA (n=198)	Media: 0.78 cm/semana	Media: 0.69 cm/semana	-	MD 0.08 cm/semana más. (0.03 más. a 0.13 más)	MODERADA ⊕⊕⊕◯[f]	Brindar leche humana fortificada en lugar de la leche humana sin fortificar, probablemente cause 0.08 cm/semana más de velocidad de ganancia de perímetro cefálico (0.03 a 0.13).
Intolerancia alimentaria (hasta alcanzar 1800g)	IMPORTANTE	2 ECA (n=198)	7/100 (7.0%)	3/100 (3.0%)	RR 2.29 (0.61 a 8.59)	39 más por 1000 (de 12 menos a 228 más)	BAJA ⊕⊕◯◯ [c, h]	La evidencia es incierta sobre el efecto de brindar leche humana fortificada en lugar de leche humana sin fortificar, con respecto a la intolerancia alimentaria.

Estancia hospitalaria (hasta alcanzar 1800g)	IMPORTANTE	3 ECA (n=231)	Media: 37.32 días	Media: 41.62 días	-	DM 4.38 días menos (7.39 menos a 1.37 menos)	MUY BAJA ⨁◯◯◯ e, f, i	Brindar leche humana fortificada en lugar de la leche humana sin fortificar, podría causar 4.38 días menos de estancia hospitalaria (-7.39 a -1.37), aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo dado que < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
b. Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta dado que ≥ 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios que incumplen con 2 o más componentes de la PICO.
c. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 50 eventos.
d. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia dado que el I2 fue de 40% a 80% (I2= 59%).
e. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta dado que Khorana et al. posee un comparador diferente.
f. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 300 pacientes.
g. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia dado que el I2 fue de 40% a 80% (I2= 56%).
h. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta dado que desenlace es diferente al priorizado.
i. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo dado que 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.

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

Presentación:

Pregunta 3: En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?	
Población:	Recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o <32 semanas)
Intervención:	leche humana fortificada con fórmula para el prematuro
Comparador:	leche humana sin fortificador
Desenlaces:	● Enterocolitis necrotizante confirmada ● Tiempo para la alimentación completa ● Velocidad de ganancia de peso ● Velocidad de ganancia de talla ● Velocidad de ganancia de perímetro cefálico ● Intolerancia alimentaria ● Estancia hospitalaria
Escenario:	EsSalud – Hospitales de tercer nivel
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales
○ Trivial ● Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce	**Desenlaces**	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	En recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer, los beneficios de brindar leche humana fortificada con fórmula para prematuro en lugar de leche humana sin fortificador se consideraron **pequeños** (puesto que el efecto sobre la ECN fue incierto, y el tamaño de los efectos para el **resto de los desenlaces** no se consideró importante)
	Mortalidad	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Enterocolitis Necrotizante confirmada	2 ECA (n=103)	**RR 0.25** (0.04 a 1.39)	**85 menos por 1,000** (de 109 menos a 44 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯	
	Sepsis	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Retinopatía del prematuro	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Neurodesarrollo	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Duración o exclusividad de la lactancia materna	No se encontró evidencia para este desenlace.				
	Tiempo para la alimentación completa	2 ECA (n=83)	-	MD **1.29 días menos** (6.33 menos a 3.75 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯	
	Velocidad de ganancia de peso	2 ECA (n=198)	-	MD 2.03 g/kg/día más alto. (1.15 más alto. a 2.92 más alto)	MODERADA ⊕⊕⊕◯	
	Velocidad de ganancia de talla	2 ECA (n=198)	-	MD 0.12 cm/semana más alto. (0.02 más alto. a 0.22 más alto)	BAJA ⊕⊕◯◯	
	Velocidad de ganancia de perímetro cefálico	2 ECA (n=198)	-	MD 0.08 cm/semana más alto. (0.03 más alto. a 0.13 más alto)	MODERADA ⊕⊕⊕◯	
	Intolerancia alimentaria	2 ECA (n=198)	**RR 2.29** (0.61 a 8.59)	**39 más por 1,000** (de 12 menos a 228 más)	BAJA ⊕⊕◯◯	

Estancia hospitalaria	3 ECA (n=231)	-	DM **4.38 días menos** (7.39 menos a 1.37 menos)	MUY BAJA ⊕◯◯◯	

En resumen, en *recién nacidos con muy bajo peso al nacer,* por cada ***1000*** recién nacidos a las que brindemos leche humana fortificada con fórmula para el prematuro en lugar de brindar leche humana sin fortificador:

- Brindar leche humana fortificada en lugar de la leche humana sin fortificar, probablemente cause 2.03 g/kg/día más de velocidad de ganancia de peso (1.15 a 2.92).
- Brindar leche humana fortificada en lugar de la leche humana sin fortificar, podría causar 0.12 cm/semana más de velocidad de ganancia de talla (0.02 a 0.22).
- Brindar leche humana fortificada en lugar de la leche humana sin fortificar, probablemente cause 0.08 cm/semana más de velocidad de ganancia de perímetro cefálico (0.03 a 0.13).
- Brindar leche humana fortificada en lugar de la leche humana sin fortificar, podría causar 4.38 días menos de estancia hospitalaria (-7.39 a -1.37), aunque la evidencia es incierta.

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ● Se desconoce		La única RS encontrada (Kumar 2021) no evaluó daños. Asimismo, al revisar los ECA incluidos en esta RS, ninguno evaluó daños.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		

Desenlaces	Importancia	Certeza
Enterocolitis Necrotizante confirmada	**CRÍTICO**	MUY BAJA ⊕◯◯◯ a, b, c
Tiempo para la alimentación completa	IMPORTANTE	MUY BAJA ⊕◯◯◯ a, d, e, f
Velocidad de ganancia de peso	IMPORTANTE	MODERADA ⊕⊕⊕◯ f
Velocidad de ganancia de talla	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕◯◯ f, g
Velocidad de ganancia de perímetro cefálico	IMPORTANTE	MODERADA ⊕⊕⊕◯ f
Intolerancia alimentaria	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕◯◯ c, h
Estancia hospitalaria	IMPORTANTE	MUY BAJA ⊕◯◯◯ e, f, i

Explicaciones de la certeza de evidencia:
a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo dado que< 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.
b. Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta dado que ≥ 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios que incumplen con 2 o más componentes de la PICO.
c. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 50 eventos.
d. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia dado que el I2 fue de 40% a 80% (I2= 59%).
e. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta dado que Khorana et al. posee un comparador diferente.
f. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 300 pacientes.
g. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia dado que el I2 fue de 40% a 80% (I2= 56%).
h. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta dado que desenlace es diferente al priorizado.
i. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo dado que 50 a 70% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.

Se consideró la certeza de evidencia del único desenlace crítico (muy baja).

Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

<table>
<tr><td>○ No
● Probablemente no
○ Probablemente sí
○ Sí</td><td>No se contó con evidencia para los desenlaces mortalidad, sepsis, retinopatía del prematuro, neurodesarrollo, duración o exclusividad de la lactancia materna o de eventos adversos.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Balance de los efectos:
¿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)</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ 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</td><td></td><td>Considerando los beneficios, ausencia de daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.

Sin embargo, el GEG consideró que el balance de los efectos es probablemente diferente al presentado en la evidencia porque en la realidad el comparador más adecuado es la fórmula comercial no presente en EsSalud.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Uso de recursos:
¿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)?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Costos extensos
● Costos moderados
○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños
○ Ahorros moderados
○ Ahorros extensos
○ Varía
○ Se desconoce</td><td>
<table>
<tr><td></td><td>Intervención: Leche humana fortificada con fórmula para prematuro</td><td>Comparador: Leche humana sin fortificador</td></tr>
<tr><td>Presentación</td><td>polvo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Costo unitario</td><td>S/ 0.08 por gramo</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td><td>6.48 gramos/día</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Duración del esquema</td><td>3 semanas</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Costo total tratamiento por persona:</td><td>S/ 0.08 * 6.48 * 21 = S/ 10.9</td><td>Ninguno</td></tr>
<tr><td>Diferencia</td><td colspan="2">Por paciente, la intervención cuesta S/ 10.9 más que el comparador.</td></tr>
</table>
</td><td>El GEG consideró que la leche materna al ser un recurso auto proporcionado o recolectado de las madres generarían ahorros considerables a EsSalud en comparación el costo asignado a la fortificación con fórmula para prematuro.

Sin embargo, se debe considerar que la leche donada que requiera pasteurización implicaría un costo adicional no calculado para EsSalud al no contar con banco de leche humana.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Equidad:
Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?
<u>Definiciones</u>
• 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.)
• 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.)</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Reduce la equidad
● Probablemente reduce la equidad
○ Probablemente no tenga impacto en la equidad
○ Probablemente incrementa la equidad
○ Incrementa la equidad
○ Varía
○ Se desconoce</td><td></td><td>La fortificación con fórmula para prematuro comparado con sólo brindar leche humana reduce la equidad debido a que requiere de la disponibilidad de fórmulas para prematuro que se encuentran únicamente disponibles en centros de alto nivel de complejidad.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Aceptabilidad:
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ No
○ Probablemente no
○ Probablemente sí
● Sí
○ Varía
○ Se desconoce</td><td></td><td>Personal de salud: El GEG consideró que el personal de salud estaría de acuerdo con el uso de fortificadores en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer durante su hospitalización.

Al no estar disponibles en el petitorio institucional otras alternativas de fortificación, el GEG considera que los especialistas no se negarían a proporcionar fortificación con fórmula para prematuro comparado con no brindar alguna fortificación.

Pacientes: El GEG consideró que los pacientes estarían dispuestos a priorizar la fortificación con el recurso disponible</td></tr>
</table>

		en comparación con no fortificar la leche de sus hijos.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce	**Disponibilidad y restricciones:** La fórmula especial para prematuros está disponible en el petitorio de EsSalud (código: 011100015), y su uso está restringido a la indicación del especialista en neonatología y pediatría. Si se opta por brindar la intervención, deberá superarse esta restricción.	**Disponibilidad real:** El GEG consideró que la fórmula para prematuros está disponible en el petitorio de EsSalud y muchas veces disponible realmente en establecimientos de alta complejidad. **Personal e infraestructura:** El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en proporcionar este tipo de regímenes. **Otras consideraciones:** El GEG no propuso otras consideraciones Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención **probablemente sí** sea factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	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
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	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
Dirección: En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, los beneficios se consideraron pequeños (puesto que el efecto sobre la ECN fue incierto, el tamaño de los efectos para el resto de los desenlaces no se consideró importante y los daños se desconocen). Sin embargo, considerando que la fortificación es necesaria, a pesar de la escaza evidencia se emitió una recomendación ***a favor*** del uso de la fortificación con fórmula para prematuro. **Fuerza:** Si bien la certeza general de evidencia fue muy baja, el GEG consideró que los beneficios de la intervención en desenlaces antropométricos (como ganancia de peso y talla) tienen una certeza baja-moderada y son relevantes por su capacidad de predecir otros desenlaces críticos en el futuro (como neurodesarrollo). Por ello, se decidió generar una recomendación ***fuerte***.	En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), sugerimos ofrecer leche humana fortificada para la nutrición enteral. **Recomendación condicional a favor** **Certeza de la evidencia: Muy Baja (⨁⊖⊖⊖)**

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
Se deben tener consideraciones para proporcionar un componente proteico/calórico adecuado durante la fortificación, según el fortificador elegido. Por ello, el GEG consideró un esquema de fortificación casera basado en estudios previos [39, 40].	Con respecto a la leche humana fortificada, emplear esquemas de fortificación casera que permita mantener la tolerancia enteral y crecimiento.
Se debe ofrecer suplementación con hierro y ácido fólico después del nacimiento en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer para prevenir anemia (megaloblástica en caso de ácido fólico) en los primeros meses de vida. Esto va en línea con lo enunciado por la GPC del gobierno de la India [41].	En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), suplementar con hierro desde las 2 semanas o a tolerancia en una dosis diaria de 2 mg/kg (si recibe fortificación) o 4 mg/kg (si no recibe fortificación) hasta los 12 meses. En caso de presentarse anemia suplementar 5-6 mg/kg/día.

Pregunta 4. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar nutrición enteral mínima de manera temprana o tardía?

Introducción

En recién nacidos de muy bajo peso al nacer se retrasa el inicio de nutrición enteral por el riesgo de intolerancia alimentaria y enterocolitis necrotizante [42]. Sin embargo, dicho retraso podría disminuir la funcionalidad del tracto gastrointestinal [43]. El esquema de nutrición enteral mínima (trófica o progresiva) podría mitigar estos efectos, pero se desconoce el momento oportuno de inicio: temprano (≤ 48 horas de nacido) o tardío (> 48 horas de nacido).

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
4.1	Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)	Nutrición enteral mínima temprana / Nutrición enteral mínima tardía	**Críticos** – Mortalidad – Enterocolitis necrosante – Sepsis – Retinopatía del prematuro – Neurodesarrollo **Importantes** – Duración o exclusividad de la lactancia materna – Nutrición enteral completa – Recuperación del peso nacimiento – Duración de la estancia hospitalaria

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 identificaron GPC que hayan realizado RS sobre esta pregunta. Sin embargo, la información completa no se encontró disponible al momento. Se encontró 01 RS de ECA publicada como artículo científico: Young et al. [44]. 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)
Young 2022 [44]	13/14	Octubre 2021	• Mortalidad previa al alta hospitalaria (12 ECA) • Enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria (13 ECA) • Sepsis (7 ECA) • Estancia hospitalaria (4 ECA) • Intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria (6 ECA)

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Mortalidad previa al alta hospitalaria
  - Para este desenlace se contó con una RS: Young 2022 [44].
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Young 2022** [44], debido a que fue la única que evaluó este desenlace, además de tener una búsqueda reciente.
  - Para este desenlace, la RS de Young 2022 [44] realizó un MA de 12 ECA (n=1399). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población** fueron recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)
    - El **escenario clínico** fue hospitalario.
    - La **intervención** fue la nutrición enteral mínima luego de las 96 horas.
    - El **comparador** fue la nutrición enteral mínima antes de las 96 horas.
    - El **desenlace** de mortalidad previa al alta hospitalaria fue definido como presencia de muertes durante el régimen de administración.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Young 2022 [44] debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2021).

- Enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria
  - Para este desenlace se contó con una RS: Young 2022 [44].
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Young 2022** [44], debido a que fue la única que evaluó este desenlace, además de tener una búsqueda reciente.
  - Para este desenlace, la RS de Young 2022 [44] realizó un MA de 13 ECA (n=1507). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
    - El **desenlace** de enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria fue definido como la presencia de nuevos casos durante el régimen de administración.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Young 2022 [44] debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2021).

- Sepsis
  - Para este desenlace se contó con una RS: Young 2022 [44].

- Se decidió tomar como referencia la RS de **Young 2022** [44], debido a que fue la única que evaluó este desenlace, además de tener una búsqueda reciente.
- Para este desenlace, la RS de Young 2022 [44] realizó un MA de 7 ECA (n=872). Estos tuvieron las siguientes características:
  - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
  - El **desenlace** de sepsis fue definido como la presencia de casos confirmados por cultivo de bacterias u hongos de sangre, líquido cefalorraquídeo u otra sustancia normalmente estéril durante el régimen de administración.
- El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Young 2022 [44] debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2021).

- Estancia hospitalaria
  - Para este desenlace se contó con una RS: Young 2022 [44].
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Young 2022** [44], debido a que fue la única que evaluó este desenlace, además de tener una búsqueda reciente.
  - Para este desenlace, la RS de Young 2022 [44] realizó un MA de 4 ECA (n=872). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
    - El **desenlace** de estancia hospitalaria fue definido como la cantidad días de hospitalización del recién nacido.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Young 2022 [44] debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2021).

- Intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria
  - Para este desenlace se contó con una RS: Young 2022 [44].
  - Se decidió tomar como referencia la RS de **Young 2022** [44], debido a que fue la única que evaluó este desenlace, además de tener una búsqueda reciente.
  - Para este desenlace, la RS de Young 2022 [44] realizó un MA de 6 ECA (n=581). Estos tuvieron las siguientes características:
    - La **población, escenario clínico, intervención y control** fueron definido anteriormente.
    - El **desenlace** de intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria fue definido como el número de casos capaces de suspender la alimentación enteral > 4 horas durante el régimen de administración.
  - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Young 2022 [44] debido a que su búsqueda fue reciente (octubre 2021).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings* - SoF):

Población: Recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)
Intervención: NEM temprana
Comparador: NEM tardía
Autores: Victor Andrés Velásquez Rimachi, Gandy Dolores Maldonado
Bibliografía por desenlace:

- *Mortalidad previa al alta hospitalaria:* Se considero la RS elaborada por Young et al. [44]
- *Enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria:* Se considero la RS elaborada por Young et al. [44]
- *Estancia hospitalaria:* Se considero la RS elaborada por Young et al. [44]
- *Intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria:* Se considero la RS elaborada por Young et al. [44]
- *Infección invasiva previa al alta hospitalaria:* Se considero la RS elaborada por Young et al. [44]

Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	Intervención: NEM tardía	Comparación: NEM temprana	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	Interpretación
Mortalidad previa al alta hospitalaria (los estudios tuvieron hasta 168 horas de seguimiento)	**CRÍTICO**	12 ECA (n=1399)	57/680 (8.4%)	60/719 (8.3%)	RR 0.97 (0.70 a 1.36)	3 menos por 1,000 (de 25 menos a 30 más)	MUY BAJA ⨁◯◯◯ [a, b]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a la mortalidad previa al alta hospitalaria, aunque la evidencia es incierta
Enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria (los estudios tuvieron hasta 168 horas de seguimiento)	**CRÍTICO**	13 ECA (n=1507)	51/735 (6.9%)	66/772 (8.5%)	RR 0.81 (0.58 a 1.14)	16 menos por 1,000 (de 36 menos a 12 más)	MUY BAJA ⨁◯◯◯ [a, b]	Podría no haber una diferencia estadísticamente significativa entre ambas intervenciones con respecto a la enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria, aunque la evidencia es incierta
Sepsis (los estudios tuvieron hasta 144 horas de seguimiento)	**CRÍTICO**	7 ECA (n=872)	137/437 (31.4%)	95/435 (21.8%)	RR 1.44 (1.15 a 1.80)	96 más por 1,000 (de 33 más a 175 más)	MUY BAJA ⨁◯◯◯ [a, b]	Por cada 1000 personas a las que brindemos NEM tardía en lugar de NEM temprana, podría ser que causemos 96 casos más de sepsis (IC 95%: +33 a +175), aunque la evidencia es incierta.
Retinopatía del prematuro	**CRÍTICO**	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Neurodesarrollo	**CRÍTICO**	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Duración o exclusividad de la lactancia materna	**IMPORTANTE**	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Tiempo para la alimentación completa	**IMPORTANTE**	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Velocidad de ganancia de peso	**IMPORTANTE**	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Velocidad de ganancia de talla	**IMPORTANTE**	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Velocidad de ganancia de perímetro cefálico	**IMPORTANTE**	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Intolerancia alimentaria	**IMPORTANTE**	No se encontró evidencia para este desenlace.						
Estancia hospitalaria (los estudios tuvieron hasta 144 horas de seguimiento)	**IMPORTANTE**	4 ECA (n=872)	Media: 33.73 días	Media: 29.65 días	-	MD 4.57 días más (1.53 más a 7.61 más)	BAJA ⨁⨁◯◯ [a]	En pacientes a los que brindemos NEM tardía en lugar de NEM temprana, podría ser que causemos 4.57 días más de estancia hospitalaria (IC 95%: +1.53 a +7.61).

Intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria* (los estudios tuvieron hasta 168 horas de seguimiento)	**NO IMPORTANTE**	6 ECA (n=581)	150/296 (50.7%)	118/285 (41.4%)	RR 0.81 (0.68 a 0.97)	96 menos por 1,000 (de 162 menos a 15 menos)	MUY BAJA ⨁◯◯◯ a, b	Por cada 1000 personas a las que brindemos NEM tardía en lugar de NEM temprana, podría ser que evitemos 96 casos de intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria (IC 95%: -162 a -15), aunque la evidencia es incierta.

IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias
**Desenlace no priorizado previamente por el GEG.
Explicaciones de la certeza de evidencia:
a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo dado que < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.

b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 300 eventos.

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

Presentación:

Pregunta 4. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar nutrición enteral mínima de manera temprana o tardía?	
Población:	Recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o <32 semanas)
Intervención:	Nutrición enteral mínima de manera temprana
Comparador:	Nutrición enteral mínima de manera tardía
Desenlaces:	● Mortalidad previa al alta hospitalaria ● Enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria ● Sepsis ● Estancia hospitalaria ● Intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria
Escenario:	EsSalud – Hospitales de tercer nivel
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta.

Evaluación:

Beneficios:
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio

○ Trivial
● Pequeño
○ Moderado
○ Grande
○ Varía
○ Se desconoce

Evidencia

Desenlaces	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
Mortalidad previa al alta hospitalaria	12 ECA (n=1399)	RR 0.97 (0.70 a 1.36)	3 menos por 1,000 (de 25 menos a 30 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯ [a, b]
Enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria	13 ECA (n=1507)	RR 0.81 (0.58 a 1.14)	16 menos por 1,000 (de 36 menos a 12 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯ [a, b]
Retinopatía del prematuro	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Neurodesarrollo	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Duración o exclusividad de la lactancia materna	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Tiempo para la alimentación completa	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Velocidad de ganancia de peso	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Velocidad de ganancia de talla	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Velocidad de ganancia de perímetro cefálico	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Intolerancia alimentaria	No se encontró evidencia para este desenlace.			
Intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria	6 ECA (n=581)	RR 0.81 (0.68 a 0.97)	96 menos por 1,000 (de 162 menos a 15 menos)	MUY BAJA ⊕◯◯◯ [a, b]

En resumen, en *recién nacidos con muy bajo peso al nacer,* por cada ***1000*** recién nacidos a las que brindemos NEM temprana en lugar de brindar NEM tardía:

- La evidencia es muy incierta sobre el efecto de brindar NEM tardía en lugar de NEM temprana, con respecto a la mortalidad previa al alta hospitalaria y la enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria.

Consideraciones adicionales

En recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer, los beneficios de brindar NEM tardía en lugar de brindar NEM temprana se consideraron **pequeños** (puesto que el efecto sobre la mortalidad y ECN fue muy incierto, y el beneficio en intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria no se consideró importante)

<table>
<tr><td></td><td>• Por cada 1000 personas a las que brindemos NEM tardía en lugar de NEM temprana, podría ser que evitemos 96 casos de intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria (IC 95%: -162 a -15), aunque la evidencia es incierta.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ Grande
● Moderado
○ Pequeño
○ Trivial
○ Varía
○ Se desconoce</td><td>
<table>
<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>
<tr><td>Sepsis</td><td>7 ECA
(n=872)</td><td>RR 1.44 (1.15 a 1.80)</td><td>96 más por 1,000
(de 33 más a 175 más)</td><td>MUY BAJA
⨁◯◯◯ a, b</td></tr>
<tr><td>Estancia hospitalaria</td><td>4 ECA (n=872)</td><td>-</td><td>MD 4.57 días más (1.53 más a 7.61 más)</td><td>BAJA
⨁⨁◯◯ a</td></tr>
</table>
En resumen, en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, por cada 1000 recién nacidos a las que brindemos NEM temprana en lugar de brindar NEM tardía:
• Por cada 1000 personas a las que brindemos NEM tardía en lugar de NEM temprana, podría ser que causemos 96 casos más de sepsis (IC 95%: +33 a +175), aunque la evidencia es incierta.
• En pacientes a los que brindemos NEM tardía en lugar de NEM temprana, podría ser que causemos 4.57 días más de estancia hospitalaria (IC 95%: +1.53 a +7.61).
</td><td>En recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer, los daños de brindar NEM tardía en lugar de brindar NEM temprana se consideraron moderados (puesto que los tamaños del efecto sobre sepsis y estancia hospitalaria fueron considerados importantes)</td></tr>
<tr><td colspan="3">Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>● Muy baja
○ Baja
○ Moderada
○ Alta
○ Ningún estudio incluido</td><td>
<table>
<tr><th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th><th>Importancia</th><th>Certeza</th></tr>
<tr><td>Mortalidad previa al alta hospitalaria</td><td>CRÍTICO</td><td>MUY BAJA
⨁◯◯◯ a, b</td></tr>
<tr><td>Enterocolitis necrotizante previa al alta hospitalaria</td><td>CRÍTICO</td><td>MUY BAJA
⨁◯◯◯ a, b</td></tr>
<tr><td>Sepsis</td><td>CRÍTICO</td><td>MUY BAJA
⨁◯◯◯ a, b</td></tr>
<tr><td>Estancia hospitalaria</td><td>IMPORTANTE</td><td>BAJA
⨁⨁◯◯ a</td></tr>
<tr><td>Intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria*</td><td>NO IMPORTANTE</td><td>MUY BAJA
⨁◯◯◯ a, b</td></tr>
</table>
IC: Intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo, DM: Diferencia de medias
**Desenlace no priorizado previamente por el GEG.
Explicaciones de la certeza de evidencia:
a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo dado que < 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios es de bajo riesgo de sesgo.

b. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 300 eventos.

Se consideró la certeza de evidencia de los desenlaces crítico (muy baja).
</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Desenlaces importantes para los pacientes:
¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
<tr><td>○ No
● Probablemente no
○ Probablemente sí
○ Sí</td><td>No se contó con evidencia para desenlaces relevantes como: malnutrición, retinopatía del prematuro, enfermedad metabólica ósea, displasia broncopulmonar, neurodesarrollo, restricción de crecimiento extrauterino, crecimiento (Peso, talla, perímetro cefálico), duración o exclusividad de la lactancia materna, nutrición enteral completa, recuperación del peso nacimiento o de eventos adversos.</td><td></td></tr>
<tr><td colspan="3">Balance de los efectos:
¿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)</td></tr>
<tr><td>Juicio</td><td>Evidencia</td><td>Consideraciones adicionales</td></tr>
</table>

○ 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		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece al comparador.
Uso de recursos: ¿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
○ Costos extensos ○ Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ● Varía ○ Se desconoce	**Gastos del comparador frente a la intervención:** La intervención o comparador no involucran un uso de recursos directos, si no la decisión de iniciar esta en un momento oportuno. Por ello, resulta difícil establecer los costos de esta intervención y el GEG consideró que estos serían variables.	
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad? *Definiciones* • *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.)* • *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.)*		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		La NEM tardía comparado con NEM temprana no tienen impacto en la equidad porque depende de la decisión de iniciarlo oportunamente.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG consideró que el personal de salud preferiría no optar con NEM tardía, sino por NEM temprana, pues esta última es la que actualmente se suele brindar en los servicios de neonatología de EsSalud ***Pacientes:*** El GEG consideró que los pacientes preferirían no optar con NEM tardía, sino por NEM temprana, al considerar el balance beneficios/daños presentados
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce	**Disponibilidad y restricciones:** Existe disponibilidad de leche humana (autóloga o donada) o de fórmula especial para prematuro (listado en petitorio de EsSalud código: 011100015), con las cuales se puede iniciar NEM temprana o tardía. No se evidenciaron restricciones para su empleo.	**Disponibilidad real:** El GEG consideró que la de leche humana (autóloga o donada) o de fórmula especial para prematuro están muchas veces disponibles realmente en establecimientos de alta complejidad para brindar la NEM temprana o tardía. **Personal e infraestructura:** El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en proporcionar NEM temprana o tardía. **Otras consideraciones:** El GEG no propuso otras consideraciones Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención **probablemente sí** sea factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	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
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	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
Dirección: En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, los beneficios de brindar NEM tardía en lugar de NEM temprana se consideraron pequeños (puesto que el efecto sobre la mortalidad y ECN fue muy incierto, y el beneficio en intolerancia alimentaria previa al alta hospitalaria no se consideró importante) y los daños se consideraron moderados (puesto que los tamaños del efecto sobre sepsis y estancia hospitalaria fueron considerados importantes). Por ello, se emitió una recomendación ***a favor*** del uso de la NEM temprana. **Fuerza:** Debido a que la certeza general de la evidencia fue muy baja, esta recomendación fue ***condicional***.	En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), sugerimos ofrecer nutrición enteral mínima temprana (antes de las 48 horas) en lugar de la tardía. **Recomendación condicional a favor** **Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

El GEG consideró relevante emitir las siguientes BPC al respecto de la pregunta clínica desarrollada:

Justificación	BPC
Se debe brindar la NEM en un volumen adecuado lo más pronto posible para que sea considerada oportuna, independientemente de la solución láctea (leche humana o fórmula) elegida. Por ello, el GEG estableció un esquema de NEM que va en línea con lo propuesto por las guías: "*NHSGGC: Enteral feeding of preterm infants 2022*" [45], "*Feeding of Low Birth Weight Neonates*" [41] y "*Nutritional Support of the Very Low Birth Weight (VLBW) Infant: a Quality Improvement Toolkit*" [46].	En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), brindar nutrición enteral mínima temprana con leche materna autóloga o de banco o en su defecto fórmula para prematuro (fórmula láctea) en un volumen de 10-24 cc/kg/día.
El incremento del volumen de la nutrición enteral dependerá de la presencia o no de intolerancia oral. Algunos posibles signos de intolerancia son el vómito, residuos gástricos mayores al 50% del volumen de alimentación de las 4 horas anteriores, persistentes o en aumento, distensión abdominal / aumento del perímetro abdominal[47, 48]. Es así que, la valoración de la intolerancias va en concordancia con lo indicado por documentos de referencia [48, 49].	En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), antes de incrementar el volumen de nutrición enteral, evaluar la tolerancia oral.

Pregunta 5. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿la administración de la nutrición enteral se debería indicar de manera continua o intermitente?

Introducción

La alimentación con leche puede administrarse a través de una sonda nasogástrica de forma intermitente o de forma continua, utilizando una bomba de infusión. Se han descrito los beneficios y los riesgos teóricos de cada método. Una de las principales características del método de la alimentación intermitente es su capacidad de conservar el funcionamiento fisiológico, mientras que la alimentación continua podría alterar el patrón regular de funcionamiento del tracto gastrointestinal, lo que podría afectar a la homeostasis metabólica y al crecimiento [50], y podría dar lugar a la pérdida de nutrientes [51]. Sin embargo, es necesario evaluar sus efectos sobre los resultados clínicamente importantes.

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
5.1	RNMBPN (< 1500 g o < 32 semanas)	Nutrición enteral continua / nutrición enteral intermitente	Críticos ● Edad para alcanzar la nutrición enteral completa ● Enterocolitis necrotizante ● Retardo en el crecimiento extrauterino Importantes ● Recuperación del peso nacimiento ● Aumento de peso ● Aumento de longitud ● Aumento de perímetro cefálico ● Duración o exclusividad de la lactancia materna ● Días para el alta al hospital de referencia o al domicilio.

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.

Se encontraron 2 RS publicadas como artículos científicos: Premji 2021[52] y Wang 2020[53]. 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)
Premji 2021	13/14	Julio 2020	● Edad para alimentación enteral completa (días) (7 ECA) ● Enterocolitis necrotizante incluyendo sospecha y confirmada (estadio II de Bell o superior). (4 ECA) ● Recuperación del peso de nacimiento (6 ECA) ● Aumento de peso (gramos / semana) (5 ECA) ● Aumento de longitud (cm / semana) (5 ECA) ● Aumento en el perímetro cefálico (cm / semana) (5 ECA) ● Días para el alta al hospital de referencia o al domicilio. (2 ECA)
Wang 2020	9/14	Mayo 2019	● Presencia de enterocolitis necrotizante (estadio II de Bell o superior) (4 ECA) ● Alimentación enteral completa (días) (6 ECA) ● Recuperar el peso al nacer (días) (7 ECA) ● Duración de la estancia hospitalaria (días) (2 ECA) ● Aumento de peso (gramos / semana) (2 ECA) ● Aumento de longitud (cm / semana) (3 ECA) ● Aumento en el perímetro cefálico (cm / semana) (3 ECA)

Evidencia por cada desenlace:

Se evaluaron los siguientes desenlaces:

- Edad para alcanzar la alimentación enteral completa
    - Para este desenlace se contó con dos RS de Premji 2021 y Wang 2020.
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Premji 2021[52] debido a que fue la de mayor calidad y realizó su búsqueda más recientemente.
    - Para este desenlace, la RS de Premji 2021 realizó un MA de 7 ECA (n= 628). Estos tuvieron las siguientes características:
        - **La población** fueron los recién nacidos con un peso al nacer menor de 1500 gramos sin un historial relacionado a la intolerancia alimentaria, anomalías congénitas que podrían interferir con nutrición enteral.
        - El **escenario clínico** fue hospitalario.
        - **La intervención** fue la provisión de nutrición enteral continua por vía nasogástrica con leche humana o fórmula infantil para el inicio de la alimentación y el avance hacia la alimentación enteral completa.
        - **El comparador** fue la provisión de nutrición enteral intermitente, vía sonda nasogástrica u orogástrica con leche humana o fórmula infantil

para el inicio de la alimentación y el avance hacia la alimentación enteral completa.
        - **El desenlace** fue definido como los días que le tomó al recién nacido para alcanzar la alimentación enteral completa.

    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de **Premji 2021** debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2020).

- Enterocolitis necrotizante
    - Para este desenlace se contó con dos RS de Premji 2021 y Wang 2020.
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Premji 2021[52] debido a que fue la de mayor calidad y realizó su búsqueda más recientemente.
    - Para este desenlace, la RS de Premji 2021 realizó un MA de 4 ECA (n= 372). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención** y **el comparador** fueron definidos anteriormente.
        - **El desenlace** fue definido como el diagnóstico positivo para enterocolitis necrotizante, incluida la sospecha y la confirmación (estadio II de Bell o superior).
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Premji 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2020).

- Retardo en el crecimiento extrauterino
    - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.

- Recuperación del peso al nacimiento
    - Para este desenlace se contó con dos RS de Premji 2021 y Wang 2020
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Premji 2021[52] debido a que fue la de mayor calidad y realizó su búsqueda más recientemente.
    - Para este desenlace, la RS de Premji 2021 realizó un MA de 6 ECA (n= 610). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención** y **el comparador** fueron definidos anteriormente.
        - **El desenlace** fue definido como el número de días que le toma al recién nacido para recuperar peso al nacer.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Premji 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2020).

- Aumento de peso
    - Para este desenlace se contó con dos RS de Premji 2021 y Wang 2020.
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Premji 2021[52] debido a que fue la de mayor calidad y realizó su búsqueda más recientemente.
    - Para este desenlace, la RS de Premji 2021 realizó un MA de 5 ECA (n= 433). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención** y **el comparador** fueron definidos anteriormente.

        - **El desenlace** fue definido como los gramos ganados por semana hasta el final de la intervención de cada estudio.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Premji 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2020).

- Aumento de longitud
    - Para este desenlace se contó con dos RS de Premji 2021 y Wang 2020.
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Premji 2021[52] debido a que fue la de mayor calidad y realizó su búsqueda más recientemente.
    - Para este desenlace, la RS de Premji 2021 realizó un MA de 5 ECA (n= 433). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención** y **el comparador** fueron definidos anteriormente.
        - **El desenlace** fue definido como los centímetros ganados por semana hasta el final de la intervención de cada estudio.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Premji 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2020).

- Aumento en el perímetro cefálico
    - Para este desenlace se contó con dos RS de Premji 2021 y Wang 2020.
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Premji 2021[52] debido a que fue la de mayor calidad y realizó su búsqueda más recientemente.
    - Para este desenlace, la RS de Premji 2021 realizó un MA de 5 ECA (n= 433). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención** y **el comparador** fueron definidos anteriormente.
        - **El desenlace** fue definido como los centímetros de perímetro cefálico ganados por semana hasta el final de la intervención de cada estudio.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Premji 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2020).

- Duración o exclusividad de la lactancia materna
    - Ninguna de las RS incluyó este desenlace.

- Días para el alta hospitalaria
    - Para este desenlace se contó con dos RS de Premji 2021 y Wang 2020.
    - Se decidió tomar como referencia la RS de Premji 2021[52] debido a que fue la de mayor calidad y realizó su búsqueda más recientemente.
    - Para este desenlace, la RS de Premji 2021 realizó un MA de 3 ECA (n= 244). Estos tuvieron las siguientes características:
        - La **población, escenario clínico, intervención** y **el comparador** fueron definidos anteriormente.
        - **El desenlace** fue definido como los días de hospitalización después de la intervención hasta el alta hospitalaria de referencia o al domicilio.
    - El GEG consideró no necesario actualizar la RS de Premji 2021 debido a que su búsqueda fue reciente (julio 2020).

Tabla de Resumen de la Evidencia (*Summary of Findings* - SoF):

Población: Recién nacido con un peso menor de 1500 gramos
Intervención: Nutrición enteral continua
Comparador: Nutrición enteral intermitente
Autora: Gandy Dolores-Maldonado
Bibliografía por desenlace:

- ***Edad para alimentación enteral completa:*** *Basada en la R.S* RS de Premji 2021
- ***Enterocolitis necrotizante****: Basada en la R.S* RS de Premji 2021
- ***Retardo en el crecimiento extrauterino:*** *No se encontró información sobre el efecto en este desenlace*
- ***Recuperación del peso de nacimiento****: Basada en la R.S* RS de Premji 2021
- ***Aumento de peso (gramos / semana):*** *Basada en la R.S* RS de Premji 2021
- ***Aumento de longitud (cm / semana):*** *Basada en la R.S* RS de Premji 2021
- ***Aumento en el perímetro cefálico (cm / semana):*** *Basada en la R.S* RS de Premji 2021
- ***Duración o exclusividad de lactancia materna:*** *No se encontró información sobre el efecto en este desenlace*
- ***Días para el alta al hospital de referencia o al domicilio:*** *Basada en la R.S* RS de Premji 2021

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Número y Tipo de estudios**	**Intervención: Nutrición enteral continua**	**Comparación: Nutrición enteral intermitente**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**	**Interpretación**
Edad (días) para la alimentación completa. (No especifica)	CRÍTICO	7 ECA (n= 628)	Rango de medias: 8.7 a 20.1	Rango de medias: 8 a 28.8	-	**DM:** 0.84 días (- 0.13 a 1.81)	MUY BAJA ⨁◯◯◯ [a, b]	Al brindar la nutrición enteral continua en lugar de la nutrición enteral intermitente, podría ser que no modifiquemos el número de días para alcanzar la alimentación completa, aunque la evidencia es incierta
Enterocolitis necrotizante. (No especifica)	CRÍTICO	4 ECA (n= 372)	21/174 (12.1%)	19/198 (9.6%)	**RR:** 1.19 (0.67 a 2.11)	**18 más por 1000** (de 32 menos a 107 más)	MUY BAJA ⨁◯◯◯ [a, c]	Al brindar la nutrición enteral continua en lugar de la nutrición enteral intermitente, podría ser que no modifiquemos el riesgo de desarrollar Enterocolitis necrotizante, aunque la evidencia es incierta
Retardo en el crecimiento extrauterino	CRÍTICO	No se encontró evidencia para este desenlace						
Recuperación del peso (días) de nacimiento. (No especifica)	IMPORTANTE	6 ECA (n= 610)	Rango de medias: 8 a 23	Rango de medias: 7.8 a 25	-	**DM:** -0.38 días (-1.16 a 0.41)	BAJA ⨁⨁◯◯ [a]	Al brindar la nutrición enteral continua en lugar de la nutrición enteral intermitente, podría ser que no modifiquemos el número de días para la recuperación del peso de nacimiento.
Aumento de peso (gramos / semana). (No especifica)	IMPORTANTE	5 ECA (n= 433)	Rango de medias: 13.1 a 155.3	Rango de medias: 12.2 a 167.8	-	**DME:** 0.09 (- 0.27 a 0.46)	MUY BAJA ⨁◯◯◯ [a, b]	Al brindar la nutrición enteral continua en lugar de la nutrición enteral intermitente, podría ser que no modifiquemos el aumento de peso, aunque la evidencia es incierta
Aumento de longitud (cm / semana). (No especifica)	IMPORTANTE	5 ECA (n= 433)	Rango de medias: 0.62 a 1.19	Rango de medias: 0.56 a 1.14	-	**DM:** 0.02 (-0.04 a 0.08)	BAJA ⨁⨁◯◯ [a]	Al brindar la nutrición enteral continua en lugar de la nutrición enteral intermitente, podría ser que no modifiquemos el aumento de longitud.
Aumento en el perímetro cefálico (cm / semana). (No especifica)	IMPORTANTE	5 ECA (n= 433)	Rango de medias: 0.14 a 0.94	Rango de medias: 0.53 a 0.99	-	**DM:** 0.01 (-0.03 a 0.05)	BAJA ⨁⨁◯◯ [a]	Al brindar la nutrición enteral continua en lugar de la nutrición enteral intermitente, podría ser que no modifiquemos el perímetro cefálico.

Duración o exclusividad de lactancia materna	IMPORTANTE	No se encontró evidencia para este desenlace						
Días para el alta al hospital de referencia o al domicilio (durante la hospitalización. (No especifica)	IMPORTANTE	2 ECA (n= 173)	Rango de medias: 36 a 80	Rango de medias: 35 a 84	-	**DM**: -1.55 (-5.13 a 2.02)	MUY BAJA ⊕◯◯◯ a, d	Al brindar la nutrición enteral continua en lugar de la nutrición enteral intermitente, podría ser que no modifiquemos los días para el alta hospitalaria, aunque la evidencia es incierta

IC: Intervalo de confianza; **RR:** Razón de riesgo, **DM:** Diferencia de medias, **DME:** Diferencias de medias estandarizada

*Se usan términos estandarizados de acuerdo a la certeza de la evidencia: alta = ningún término, moderada = probablemente, baja = podría ser, muy baja = podría ser aunque la evidencia es incierta.

**Efecto relativo de la comparación indirecta/mixta

Explicaciones de la certeza de evidencia:

a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo, dado que < 50% de los estudios tuvieron bajo riesgo de sesgo.
b. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia, dado que el I^2 se encuentra entre el 40% y 80%.
c. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión, dado que se tienen en total < 50 eventos.
d. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión, dado que el número total de participantes es < 300 participantes.

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

Presentación:

Pregunta 5: En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿la administración de la nutrición enteral se debería indicar de manera continua o intermitente?	
Población:	Recién nacido con un peso menor de 1500 gramos
Intervención:	Nutrición enteral continua
Comparador:	Nutrición enteral intermitente
Desenlaces:	• Edad para alimentación enteral completa • Enterocolitis necrotizante • Retardo en el crecimiento extrauterino • Recuperación del peso de nacimiento • Aumento de peso (gramos / semana) • Aumento de longitud (cm / semana) • Aumento en el perímetro cefálico (cm / semana) • Duración o exclusividad de lactancia materna • Días para el alta al hospital de referencia o al domicilio
Escenario:	EsSalud
Perspectiva:	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
Potenciales conflictos de interés:	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta

Evaluación:

Beneficios:

¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ Se desconoce		En recién nacidos con peso muy bajo al nacer, los beneficios de brindar la nutrición enteral continua en lugar nutrición enteral intermitente se consideraron insignificantes puesto que el tamaño de los efectos para la edad de alimentación completa número de días que tomaría alcanzar la alimentación completa y enterocolitis necrotizante no fueron estadísticamente significativos y el tamaño de los efectos para el resto de los desenlaces no se consideró importante.

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Número y Tipo de estudios**	**Efecto relativo (IC 95%)**	**Diferencia (IC 95%)**	**Certeza**
Edad para la alimentación completa (días)	7 ECA (n= 628)	-	**DM:** 0.84 (- 0.13 a 1.81)	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Enterocolitis necrotizante	4 ECA (n= 372)	**RR:** 1.19 (0.67 a 2.11)	**18 más por 1000** (de 32 menos a 107 más)	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Retardo en el crecimiento extrauterino	No se encontró evidencia para este desenlace			
Recuperación del peso de nacimiento (días)	6 ECA (n= 610)	-	**DM:** -0.38 (-1.16 a +0.41)	BAJA ⊕⊕◯◯
Aumento de peso (gramos / semana)	5 ECA (n= 433)	-	**DME:** 0.09 (-0.27 a 0.46)	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Aumento de longitud (cm / semana)	5 ECA (n= 433)	-	**DM:** 0.02 (- 0.04 a 0.08)	BAJA ⊕⊕◯◯
Aumento en el perímetro cefálico (cm / semana)	5 ECA (n= 433)	-	**DM:** 0.01 (-0.03 a 0.05)	BAJA ⊕⊕◯◯
Duración o exclusividad de lactancia materna	No se encontró evidencia para este desenlace			

Días para el alta al hospital de referencia o al domicilio (días)	2 ECA (n= 173)	-	**DM:** -1.55 (-5.13 a 2.02)	MUY BAJA ⊕◯◯◯

En resumen, en recién nacidos con peso muy bajo al nacer, por cada ***1000*** personas a las que brindemos nutrición enteral continua en lugar de brindar nutrición enteral intermitente:

- Podría ser que no modificaremos, la recuperación del peso del nacimiento, el aumento de longitud y el perímetro cefálico, el número de días para alcanzar la alimentación completa, enterocolitis necrotizante, el aumento de peso y los días para el alta hospitalaria.
- En los estudios evaluados, no se encontró evidencia para el desenlace de retardo en el crecimiento extrauterino y duración o exclusividad de la lactancia materna.

Daños:
¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ Grande ○ Moderado ○ Pequeño ○ Trivial ○ Varía ● Se desconoce	No se encontró información referidos a desenlaces de daño.	Del resumen de evidencia se desprende que no desarrollaron desenlaces de daño. Por lo que **se desconoce** la magnitud de los daños.

Certeza de la evidencia:
¿Cuál es la certeza general de la evidencia?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ Ningún estudio incluido		

Desenlaces (*tiempo de seguimiento*)	**Importancia**	**Certeza**
Edad para la alimentación completa (días)	CRÍTICO	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Enterocolitis necrotizante	CRÍTICO	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Recuperación del peso de nacimiento (días)	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕◯◯
Aumento de peso (gramos / semana)	IMPORTANTE	MUY BAJA ⊕◯◯◯
Aumento de longitud (cm / semana)	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕◯◯
Aumento en el perímetro cefálico (cm / semana)	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕◯◯
Días para el alta al hospital de referencia o al domicilio (días)	IMPORTANTE	MUY BAJA ⊕◯◯◯

Explicaciones de la certeza de evidencia:
a. Alto riesgo de sesgo en el estudio de Blair 2002
b. Tamaño de muestra menor a 300
c. Alto riesgo de sesgo en los estudios de Blair 2015 y Lee 1996

	Entre los desenlaces críticos (días para alcanzar la alimentación completa y enterocolitis necrotizante), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).	
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí	No se contó con evidencia para el desenlace crítico referido al retardo en el crecimiento extrauterino y para el desenlace importante, referido a la duración o exclusividad de lactancia materna.	
Balance de los efectos: ¿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
○ 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		Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance **probablemente no favorece a la intervención ni al comparador**.
Uso de recursos: ¿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
○ Costos extensos ● Costos moderados ○ Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños ○ Ahorros moderados ○ Ahorros extensos ○ Varía ○ Se desconoce	La intervención (nutrición enteral continua) requiere la disponibilidad de equipos como las bombas de infusión y profesional de la salud que esté capacitado para su correcto manejo. Por el contrario, la nutrición enteral intermitente no tiene estas necesidades. Los regímenes de administración para la nutrición enteral de manera continua o intermitente son muy personalizados y variables, dado que la suspensión o cambio de administración depende fundamentalmente de la evolución del paciente. Por lo que resulta difícil establecer los costos de esta intervención en relación con el comparador en insumos como el volumen de fórmula que consume cada paciente. Considerando la necesidad de disponer bombas de infusión y personal capacitado para su manejo para implementar la nutrición enteral continua, el GEG consideró que estos serían **moderados** a comparación de administrar nutrición enteral de manera intermitente.	
Equidad: Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad? *Definiciones* ● *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)* ● *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)*		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales

○ Reduce la equidad ○ Probablemente reduce la equidad ● Probablemente no tenga impacto en la equidad ○ Probablemente incrementa la equidad ○ Incrementa la equidad ○ Varía ○ Se desconoce		La administración de nutrición enteral de manera continua comparado con brindar de forma intermitente, **probablemente no tenga impacto en la equidad**, dado que los servicios responsables de la atención se encuentran con capacidad de poder ejercer la intervención oportuna a todos los recién nacidos con muy bajo peso al nacer.
Aceptabilidad: ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ● Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		***Personal de salud:*** El GEG considera que, en la práctica habitual, se prefiere administrar nutrición enteral de manera intermitente antes que la continua, dado su capacidad teórica de preservar el funcionamiento fisiológico del tracto gastrointestinal del recién nacido con muy bajo peso al nacer. Por lo que **probablemente** la intervención (infusión continua) **no** sea aceptable por una parte del personal de salud.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
○ No ○ Probablemente no ● Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ Se desconoce		**Disponibilidad real:** El GEG consideró que la administración de nutrición enteral de manera continua en lugar de intermitente, sí sería factible. Esto debido a que existe la disponibilidad de equipos, como las bombas de infusión que se utilizan para administrar nutrición enteral de manera continua y el personal de salud del servicio a cargo se encuentra capacitado. **Personal e infraestructura:** El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en el manejo de las bombas de infusión. Además, requiere establecimientos equipados con las respectivas bombas de infusión de manera constante. Considerando todo ello, el GEG estableció que de implementar la intervención **probablemente sí** sería factible.

Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
BENEFICIOS	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
DAÑOS	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
BALANCE DE LOS EFECTOS	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
USO DE RECURSOS	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
EQUIDAD	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
RECOMENDACIÓN FINAL	Recomendación **fuerte a favor** del control	Recomendación **condicional a favor** del control	Recomendación condicional a favor de la intervención o del control	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
Dirección: En el recién nacidos con peso muy bajo al nacer, los beneficios de brindar la intervención (nutrición enteral continua) en lugar del comparador (nutrición enteral intermitente) se consideraron triviales (puesto que el tamaño de los efectos para el número de días que tomaría alcanzar la alimentación completa y enterocolitis necrotizante no fueron estadísticamente significativos, y el tamaño de los efectos para el resto de los desenlaces no se consideró importante) y los daños se desconocen. Además, el GEG consideró que el resto de los factores evaluados no ayudaban a apuntar claramente hacia alguna de las alternativas, y la variabilidad de necesidades de los pacientes requerirá una decisión personalizada. Por ello, se emitió una recomendación ***a favor*** del uso de la intervención o del comparador. **Fuerza:** La certeza de evidencia fue muy baja. Por ello, esta recomendación fue **condicional.**	En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o <32 semanas), sugerimos indicar las modalidades de nutrición enteral intermitente o continua teniendo en cuenta la condición clínica y tolerancia. **Recomendación condicional a favor** **Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)**

VI. Plan de actualización de la Guía de Práctica Clínica

La presente GPC tiene una vigencia de cinco años. Al acercarse al fin de este período, se procederá a una revisión de la literatura para su actualización, luego de la cual se decidirá si se actualiza la presente GPC o se procede a realizar una nueva versión, de acuerdo con la cantidad de evidencia nueva que se encuentre.

VII. Referencias

1. Organization, W.H., *International statistical classification of diseases and related health problems*. 2015, 10th revision. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208.
2. Fanaroff, A.A., et al., *Trends in neonatal morbidity and mortality for very low birthweight infants.* Am J Obstet Gynecol, 2007. **196**(2): p. 147.e1-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.09.014.
3. Agostoni, C., 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): p. 85-91. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181adaee0.
4. Senterre, T. and J. Rigo, *[Recent advances in nutritional support and postnatal growth in premature infants].* Rev Med Liege, 2013. **68**(2): p. 79-85.
5. Isaacs, E.B., et al., *The Effect of Early Human Diet on Caudate Volumes and IQ.* Pediatric Research, 2008. **63**(3): p. 308-314. DOI: 10.1203/PDR.0b013e318163a271.
6. Martin, C.R., et al., *Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants.* Pediatrics, 2009. **124**(2): p. 649-57. DOI: 10.1542/peds.2008-3258.
7. Ehrenkranz, R.A., et al., *Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants.* Pediatrics, 1999. **104**(2 Pt 1): p. 280-9. DOI: 10.1542/peds.104.2.280.
8. Brouwers, M.C., et al., *AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care.* Canadian Medical Association Journal, 2010. **182**(18): p. E839-E842.
9. Ministerio de Salud, *Documento técnico: Metodología para la de documento técnico elaboración guías de practica clínica*. 2015, Lima, Perú: MINSA.
10. Shea, B.J., et al., *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both.* Bmj, 2017. **358**: p. j4008.
11. Higgins, J.P., et al., *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials.* Bmj, 2011. **343**: p. d5928.
12. Wells, G., et al., *The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Ottawa (ON): Ottawa Hospital Research Institute; 2009.* Available in March, 2016.
13. Whiting, P.F., et al., *QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies.* Annals of internal medicine, 2011. **155**(8): p. 529-536.
14. Andrews, J.C., et al., *GRADE guidelines: 15. Going from evidence to recommendation—determinants of a recommendation's direction and strength.* Journal of clinical epidemiology, 2013. **66**(7): p. 726-735.
15. Alonso-Coello, P., et al., *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction.* bmj, 2016. **353**: p. i2016. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i2016
16. Alonso-Coello, P., et al., *GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines.* bmj, 2016. **353**: p. i2089. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i2089.

17. Andrews, J., et al., *GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations.* Journal of clinical epidemiology, 2013. **66**(7): p. 719-725.
18. Sisk, P.M., et al., *Erratum: Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.* Journal of Perinatology, 2007. **27**(12): p. 808-808. DOI: 10.1038/sj.jp.7211826.
19. Brown, J.V., et al., *Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants.* Cochrane Database Syst Rev, 2016(5): p. Cd000343. DOI: 10.1002/14651858.CD000343.pub3.
20. Furman, L., et al., *The Effect of Maternal Milk on Neonatal Morbidity of Very Low-Birth-Weight Infants.* Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine, 2003. **157**(1): p. 66-71. DOI: 10.1001/archpedi.157.1.66.
21. Taylor, S.N., et al., *Exclusive Maternal Milk Compared With Exclusive Formula on Growth and Health Outcomes in Very-Low-Birthweight Preterm Infants: Phase II of the Pre-B Project and an Evidence Analysis Center Systematic Review.* Front Pediatr, 2021. **9**: p. 793311. DOI: 10.3389/fped.2021.793311.
22. Yu, F., et al., *Is Donated Breast Milk Better Than Formula for Feeding Very Low Birth Weight Infants? A Systematic Review and Meta-Analysis.* Worldviews on Evidence-Based Nursing, 2019. **16**(6): p. 485-494. DOI: https://doi.org/10.1111/wvn.12410.
23. Koo, W., et al., *Human milk and neurodevelopment in children with very low birth weight: a systematic review.* Nutr J, 2014. **13**: p. 94. DOI: 10.1186/1475-2891-13-94.
24. Tanaka, K., et al., *Does breastfeeding in the neonatal period influence the cognitive function of very-low-birth-weight infants at 5 years of age?* Brain Dev, 2009. **31**(4): p. 288-93. DOI: 10.1016/j.braindev.2008.05.011.
25. Fenton, T.R., et al., *Very Low Birthweight Preterm Infants: A 2020 Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline.* J Acad Nutr Diet, 2022. **122**(1): p. 182-206. DOI: 10.1016/j.jand.2021.02.027.
26. Banait, N., et al., *Feeding of Low Birth Weight Neonates.* Journal of Neonatology, 2020. **34**(1-2): p. 28-51. DOI: 10.1177/0973217920938522.
27. Colonetti, T., et al., *Colostrum Use and the Immune System of Premature Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Hum Lact, 2022: p. 8903344221087967. DOI: 10.1177/08903344221087967.
28. Xavier Ramos, M.S., et al., *Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-analysis.* Rev Saude Publica, 2021. **55**: p. 59. DOI: 10.11606/s1518-8787.2021055003051.
29. Ma, A., et al., *Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis.* Pediatr Res, 2021. **89**(1): p. 54-62. DOI: 10.1038/s41390-020-0854-1.
30. Tao, J., et al., *Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs.* European Journal of Clinical Nutrition, 2020. **74**(8): p. 1122-1131. DOI: 10.1038/s41430-019-0552-4.
31. Panchal, H., G. Athalye-Jape, and S. Patole, *Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Adv Nutr, 2019. **10**(6): p. 1152-1162. DOI: 10.1093/advances/nmz033.
32. Garg, B.D., et al., *Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: A meta-analysis of randomised controlled trials.* J Hum Nutr Diet, 2018. **31**(5): p. 612-624. DOI: 10.1111/jhn.12585.
33. Martín-Calvo, N., et al., *Low birth weight and small for gestational age are associated with complications of childhood and adolescence obesity: Systematic review and meta-analysis.* 2022. **23**: p. e13380.

34. Uauy, R.D., et al., *Necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: biodemographic and clinical correlates.* 1991. **119**(4): p. 630-638.
35. Meinzen-Derr, J., et al., *Role of human milk in extremely low birth weight infants' risk of necrotizing enterocolitis or death.* 2009. **29**(1): p. 57-62.
36. Sisk, P., et al., *Early human milk feeding is associated with a lower risk of necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants.* 2007. **27**(7): p. 428-433.
37. Cuba Díaz, L.M., *Nutrición enteral completa en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos al nacer: comparación de dos esquemas de alimentación en el Hospital Edgardo Rebagliati Martins. 2009*. 2011.
38. Kumar, M., J. Upadhyay, and S.J.I.P. Basu, *Fortification of Human Milk With Infant Formula for Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review.* 2021. **58**(3): p. 253-258.
39. World Health, O., *Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries*. 2011, Geneva: World Health Organization. Available from: https://apps.who.int/iris/handle/10665/85670.
40. Chinnappan, A., et al., *Fortification of Breast Milk With Preterm Formula Powder vs Human Milk Fortifier in Preterm Neonates: A Randomized Noninferiority Trial.* JAMA Pediatr, 2021. **175**(8): p. 790-796. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2021.0678.
41. Banait, N., et al., *Feeding of Low Birth Weight Neonates.* 2020. **34**(1-2): p. 28-51.
42. de Waard, M., et al., *Time to full enteral feeding for very low-birth-weight infants varies markedly among hospitals worldwide but may not be associated with incidence of necrotizing enterocolitis: The NEOMUNE-NeoNutriNet cohort study.* 2019. **43**(5): p. 658-667.
43. Embleton, N.D., et al., *Mechanisms affecting the gut of preterm infants in enteral feeding trials.* 2017. **4**: p. 14.
44. Young, L., S.J. Oddie, and W.J.C.D.o.S.R. McGuire, *Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants.* 2022(1).
45. NHSGGC. *Enteral feeding of preterm infants*. 2022 2022/06/12/; Available from: https://www.clinicalguidelines.scot.nhs.uk/nhsggc-guidelines/nhsggc-guidelines/neonatology/enteral-feeding-of-preterm-infants.
46. Wight, N., et al., *Nutritional Support of the Very Low Birth Weight (VLBW) Infant: a Quality Improvement Toolkit.* 2018. **93405**.
47. ODN, E.o.E.N., *East of England Neonatal Network Enteral Feeding of Preterm Infants on the Neonatal Unit.* 2020. Available from: https://www.nnuh.nhs.uk/publication/download/enteral-feeding-of-preterm-infants-regional-network-document/.
48. Wight N, K.J., Rhine W, Mayer O, Morris M, Sey R, Nisbet C, *Nutritional Support of the Very Low Birth Weight (VLBW) Infant. A Quality Improvement Toolkit*, C.P.Q.C. Collaborative, Editor. 2018. Available from: https://www.cpqcc.org/resources/nutritional-support-vlbw-infant.
49. Li, Y.-F., et al., *Gastric Residual Evaluation in Preterm Neonates: A Useful Monitoring Technique or a Hindrance?* Pediatrics & Neonatology, 2014. **55**(5): p. 335-340. DOI: 10.1016/j.pedneo.2014.02.008.
50. Aynsley-Green, A., T.E. Adrian, and S.R. Bloom, *Feeding and the development of enteroinsular hormone secretion in the preterm infant: effects of continuous gastric infusions of human milk compared with intermittent boluses.* Acta Paediatr Scand, 1982. **71**(3): p. 379-83. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1982.tb09438.x.
51. Rogers, S.P., et al., *Continuous feedings of fortified human milk lead to nutrient losses of fat, calcium and phosphorous.* Nutrients, 2010. **2**(3): p. 230-40. DOI: 10.3390/nu2030240.

52. Premji, S.S. and L. Chessell, *Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for premature infants less than 1500 grams.* Cochrane Database Syst Rev, 2011. **2011**(11): p. Cd001819. DOI: 10.1002/14651858.CD001819.pub2.
53. Wang, Y., W. Zhu, and B.R. Luo, *Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials.* Eur J Clin Nutr, 2020. **74**(5): p. 775-783. DOI: 10.1038/s41430-019-0522-x.

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

PARA EL MANEJO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO CON MUY BAJO PESO AL NACER

ANEXOS

GPC N° 53

Setiembre 2022

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Gino Carlos José Dávila Herrera

Presidente Ejecutivo, EsSalud

William José Rosas Charaja

Gerente General, EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

Juan Alberto Santillana Callirgos

Director del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación

Alejandro Héctor Huapaya Cabrera

Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

Moisés Alexander Apolaya Segura

Gerente de la Dirección de Investigación en Salud

Vladimir Ernesto Santos Sánchez

Gerente de la Dirección de Guías de Práctica Clínica, Farmacovigilancia y Tecnovigilancia

Grupo elaborador

- Torres Salinas, Carlos Hugo
  - Médico y especialista en pediatría
  - Hospital Nacional Ramiro Prialé, EsSalud, Junín, Perú
- Arista Montes, Yassdina.
  - Nutricionista y especialista en nutrición clínica
  - Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, EsSalud, La Libertad, Perú
- Cary Borja, Anni Jessica
  - Nutricionista y especialista en nutrición clínica
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Casaverde Sarmiento, Carolina Raquel
  - Médico especialista en pediatría y neonatología
  - Hospital Nacional Adolfo Guevara Velazco, EsSalud, Cusco, Perú
- Chumpitaz Huapaya, Jocelyn Milagritos
  - Enfermera y especialista en cuidados intensivos neonatales
  - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Costta Olivera, Roger Gugliano
  - Médico y especialista en neonatología
  - Hospital de Alta Complejidad Virgen de la Puerta, EsSalud, La Libertad, Perú
- Garcia Figueroa, Nadia Betty
  - Médico y especialista en pediatría y neonatología
  - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Garcia Lombardi, Nancy Elizabeth
  - Nutricionista y especialista en nutrición clínica
  - Hospital Nacional Guillermo Almenara Irigoyen, EsSalud, Lima, Perú
- Pita Alvarez, Julissa Yamille
  - Médico y especialista en pediatría y neonatología
  - Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, EsSalud, Lima, Perú
- Zegarra Linares, Martina Leonila
  - Médico y especialista en pediatría y neonatología
  - Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, EsSalud, Lima, Perú
- Dolores Maldonado, Gandy Kerlin.
  - Metodóloga
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Víctor Andrés Velásquez Rimachi
  - Metodólogo
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Salvador Salvador, Stefany.
  - Coordinadora del grupo elaborador
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú
- Carrera Acosta, Lourdes del Rocío.
  - Coordinadora del grupo elaborador
  - IETSI, EsSalud, Lima, Perú

Revisor clínico

Juan Jose Mendoza Oviedo

- Médico neonatólogo
- Universidad Peruana Cayetano Heredia

Roxana Lilian Molina Jimenez

- Médico neonatólogo
- Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

Revisor metodológico

Taype Rondán, Álvaro Renzo

- Médico cirujano magister en Ciencias Epidemiológicas por la Universidad Peruana Cayetano Heredia, Perú.

Financiamiento

Este documento técnico ha sido financiado por el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), EsSalud, Perú.

Citación

Este documento debe ser citado como: "Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. *"Guía De Práctica Clínica para el Manejo de la Nutrición Enteral en el Recién Nacido Prematuro con Muy Bajo Peso al Nacer".* Anexos. Lima: EsSalud; 2022"

Datos de contacto

Vladimir E. Santos Sánchez
Correo electrónico: ietsi.gpc@gmail.com
Teléfono: (+511) 265 6000, anexo 1953

VIII. Tabla de Contenido

Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica.....87

Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica 90

Pregunta 1. En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana o fórmula para prematuro? 90

Pregunta 2. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500g o < 32 semanas) ¿se debería brindar calostroterapia? 95

Pregunta 3. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?....98

Pregunta 4. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar nutrición enteral mínima de manera temprana o tardía?...101

Pregunta 5. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500g o < 32 semanas), ¿la administración de la nutrición enteral se debería indicar de manera continua o intermitente?.....103

Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios 106

Pregunta 1. En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana o fórmula para prematuro? 106

Pregunta 2. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500g o < 32 semanas) ¿se debería brindar calostroterapia? 107

Pregunta 3. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?..108

Pregunta 4. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar nutrición enteral mínima de manera temprana o tardía?...109

Pregunta 5. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500g o < 32 semanas), ¿la administración de la nutrición enteral se debería indicar de manera continua o intermitente?.....110

Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC .111

Anexo N° 5: Prioridades de investigación 113

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL MANEJO DE LA NUTRICIÓN ENTERAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO CON MUY BAJO PESO AL NACER

ANEXOS

IX. Anexo N° 1: Búsqueda y selección de guías de práctica clínica

El 20 de marzo del 2022, se realizó la búsqueda de guías de práctica clínica (GPC) que cumplan con los siguientes criterios:

- La GPC emitió recomendaciones
- La población de la GPC fueron recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500g o 32 semanas)
- El ámbito de la GPC incluye manejo de nutrición enteral
- La GPC fue publicada entre marzo del 2017 y marzo del 2022
- La GPC basó sus recomendaciones en revisiones sistemáticas de la literatura

Detalles de la búsqueda:

Buscador, repositorio, u organismo elaborador	Términos de búsqueda	Observaciones	Resultados que cumplieron con los criterios de inclusión
Buscadores o repositorios:			
Trip database (https://www.tripdatabase.com)	• Enteral nutrition in Very Low Birth Weight. • Enteral nutrition in Infant, Very Low Birth Weight.	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.* *Se filtró por guías de práctica clínica.*	145
Pubmed (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/)	("Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh] OR Very Low Birth Weight [Tiab]) AND ("Enteral Nutrition"[Mesh] OR Enteral Nutrition [Tiab] OR Enteral Feeding [Tiab] OR Tube Feeding [Tiab] OR "Nutritional Support"[Mesh] OR Nutritional Support [Tiab]) AND (guideline [Publication Type] OR guideline*[TI] OR recommendation*[TI])	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.*	9
Google Scholar (https://scholar.google.com.pe/)	***Inglés:*** • Enteral nutrition in Very Low Birth Weight guidelines recommendations. • Enteral nutrition in Infant, Very Low Birth Weight guidelines recommendations. ***Español:*** • Nutrición enteral en prematuros con muy bajo peso recomendaciones • Nutrición enteral en infantes con muy bajo peso recomendaciones	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.* *Se revisaron los primeros 50 resultados en inglés y 50 en español*	1
Google (https://www.google.com)	***Inglés:*** • Enteral nutrition in Very Low Birth Weight guidelines recommendations. • Enteral nutrition in Infant, Very Low Birth Weight guidelines recommendations. ***Español:*** • Nutrición enteral en prematuros con muy bajo peso recomendaciones • Nutrición enteral en infantes con muy bajo peso recomendaciones	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.* *Se revisaron los primeros 50 resultados en inglés y 50 en español*	0

Google Perú (https://www.google.com)	• Nutrición enteral en el recién nacido muy bajo peso guía práctica clínica recomendaciones Perú	*Se usó el filtro de fecha correspondiente.* *Se revisaron los primeros 50 resultados*	0
Organismos elaboradores			
National Institute for Health and Care Excellence - UK (NICE) (https://www.nice.org.uk/)	• Enteral nutrition in Very Low Birth Weight. • Enteral nutrition in Infant, Very Low Birth Weight.	*Se usó el filtro "Clinical Guidelines"*	0
Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud de España (http://portal.guiasalud.es)	• Nutrición enteral en prematuros con muy bajo peso recomendaciones • Nutrición enteral en infantes con muy bajo peso recomendaciones		0
IETS Colombia (http://www.iets.org.co/)	• Nutrición enteral en prematuros con muy bajo peso recomendaciones • Nutrición enteral en infantes con muy bajo peso recomendaciones		0
Ministerio de salud de Chile (https://diprece.minsal.cl/programas-de-salud/guias-clinicas/)	• Nutrición enteral en prematuros con muy bajo peso recomendaciones • Nutrición enteral en infantes con muy bajo peso recomendaciones		0

Evaluación preliminar de las GPC identificadas:

Luego de eliminar los duplicados, se identificaron 5 GPC que cumplieron con los criterios de inclusión:

Institución o autor	Título	País o región	Año de publicación
Academy of Nutrition and Dietetics	Very Low Birthweight Preterm Infants: A 2020 Evidence Analysis Center Evidence-Based Nutrition Practice Guideline	EEUU	2021
American Academy of Pediatrics	Promoting Human Milk and Breastfeeding for the Very Low Birth Weight Infant	EEUU	2021
National Neonatology Forum, India	Feeding of Low-Birth-Weight Neonates	India	2020
National Health Service - NHS	Enteral Feeding of Preterm Infants on the Neonatal Unit.	Reino Unido	2020
California Perinatal Quality Care Collaborative	Nutritional Support of the Very Low Birth Weight (VLBW) Infant	EEUU	2018

Seguidamente, dos metodólogos procedieron a evaluar estas GPC en forma independiente utilizando el dominio 3 (rigor metodológico) del instrumento *Appraisal of Guidelines Research and Evaluation-II* (AGREE-II). Se discutieron los ítems de AGREE-II con diferencias mayores a 2 puntos para llegar a un consenso, y un tercer metodólogo participó cuando no hubiese acuerdo. Los puntajes de las GPC se muestran a continuación:

Ítems	GPC Academy of Nutrition 2021	GPC Academic of Pediatric 2021	GCP National Neonatology 2020	GPC National Health 2020	GPC California Perinatal 2018
1 Se han utilizado métodos sistemáticos para la búsqueda de la evidencia	64%	21%	57%	14%	21%
2 Los criterios para seleccionar la evidencia se describen con claridad	86%	36%	86%	14%	36%
3 Las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia están claramente descritas	86%	21%	64%	14%	21%

4 Los métodos utilizados para formular las recomendaciones están claramente descritos	86%	21%	79%	14%	21%
5 Al formular las recomendaciones han sido considerados los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos	86%	21%	71%	36%	21%
6 Hay una relación explícita entre cada una de las recomendaciones y las evidencias en las que se basan	71%	29%	79%	36%	29%
7 La guía ha sido revisada por expertos externos antes de su publicación	71%	14%	50%	14%	14%
8 Se incluye un procedimiento para actualizar la guía	86%	14%	14%	14%	14%
Total	**76%**	**9%**	**59%**	**7%**	**19%**

Como se observa, se identificó 1 GPC que obtuvo un puntaje mayor a 60% en el dominio 3 del instrumento AGREE-II. Sin embargo, el GEG consideró, dado que la GPC que fue realizada en un contexto diferente al nuestro, no era posible adoptarla. Por ello, se decidió elaborar una GPC *de novo*, y tomar en cuenta las revisiones sistemáticas realizadas por las GPC incluidas en esta búsqueda cuando sea necesario.

X. Anexo N° 2: Búsqueda de la evidencia para cada pregunta clínica

Para las preguntas planteadas, se buscaron documentos cuya versión a texto completo se encuentre en español o inglés.

Abreviaturas:

- ECA: Ensayos clínicos aleatorizados
- RS: Revisiones sistemáticas
- EO: Estudio observacional
- ECNA: Ensayo clínico no aleatorizado

Pregunta 1. En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana o fórmula para prematuro?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
1.1	Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500g y/o <32 semanas)	Leche humanal / Fórmula para prematuro	***Críticos:*** - Mortalidad - Enterocolitis necrotizante - Sepsis - Retinopatía del prematuro - Neurodesarrollo **Importantes** - Duración o exclusividad de la lactancia materna - Nutrición enteral completa - Recuperación del peso nacimiento - Duración de la estancia hospitalaria

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizó finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 1	Búsqueda de novo de RS de ECA y/o EO	Desde el inicio de los tiempos hasta abril del 2022	● PUBMED: 82 ● CENTRAL: 28 ● Total de citaciones después de excluir duplicados: 105	PICO N° 1	12	3
B	Actualización de la RS de Koo 2004	Búsqueda de novo de ECA y/o EO	Desde agosto de 2014 hasta abril 2022	● PUBMED: 143	PICO N° 1	4	0

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 1:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: abril 2022		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	"Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR "low birth weight*"[Tiab] OR "Premature Birth*"[Tiab] OR "Preterm Birth*"[Tiab] OR "Preterm infant*"[tiab] OR "Premature infant*"[Tiab] OR "Extremely premature"[Tiab] OR "Extremely preterm*"[Tiab]
#2	Intervención	"Milk, Human"[Mesh] OR "Milk Banks"[Mesh] OR "Breast Feeding"[Mesh] OR "Human Milk"[Tiab] OR "Breast Milk*"[Tiab] OR "milk donate*" OR "Milk Bank*"[Tiab] OR ((maternal[tiab] OR mother*[tiab]) AND milk[tiab]) OR "breast feed*"[tiab] OR "breast fed*"[tiab] OR "Breastfeed*"[Tiab] OR "Breastfed*"[Tiab] OR "Milk Sharing"[tiab]
#3	Comparador	"Milk Substitutes"[Mesh] OR "Infant Formula"[Mesh] OR "Milk Substitute*"[Tiab] OR "Infant Formula*"[Tiab] OR "baby Formula*"[Tiab] OR "preterm Formula*"[Tiab] OR "premature Formula*"[Tiab]
#4	Tipo de estudio	"systematic review"[PT] OR "meta-analysis"[PT] OR "meta-analysis as topic"[MH] OR "systematic review"[TIAB] OR "meta analysis"[TIAB] OR metaanalysis[TIAB] OR metanalysis[TIAB] OR "meta analyses"[TIAB]
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4
Base de datos CENTRAL		
Fecha de búsqueda: abril 2022		
Filtros: Ninguno		
Término		
(Very Low Birth Weight OR Preterm Birth OR Premature Birth):ti,ab,kw AND (Milk Human OR Breast Milk):ti,ab,kw AND (Infant Formula):ti,ab,kw		

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	**Diseño**	**Razón por la cual se excluyó**
PICO N° 1:		
Moreira-Monteagudo M, Leirós-Rodríguez R, Marqués-Sánchez P. Effects of Formula Milk Feeding in Premature Infants: A Systematic Review. Children. 2022 Feb;9(2):150.	RS	No evalúa los desenlaces priorizados.
Brown JV, Walsh V, McGuire W. Formula versus maternal breast milk for feeding preterm or low	RS	No identifico estudios que comparen fórmula versus leche materna en recién

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2019(8).		nacidos prematuros o de muy bajo peso al nacer
Altobelli E, Angeletti PM, Verrotti A, Petrocelli R. The impact of human milk on necrotizing enterocolitis: a systematic review and meta-analysis. Nutrients. 2020 May;12(5):1322.	RS	No especifica si la población es < 1500g
Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database of systematic reviews. 2019(7).	RS	Población objetivo es <37 semanas y <2500g
Yang R, Chen D, Deng Q, Xu X. The effect of donor human milk on the length of hospital stay in very low birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. International Breastfeeding Journal. 2020 Dec;15(1):1-0.	RS	Comparador no adecuado porque incluye leche materna más fórmula y no fórmula solamente.
Boyd CA, Quigley MA, Brocklehurst P. Donor breast milk versus infant formula for preterm infants: systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2007 May 1;92(3):F169-75.	RS	Solo 1 de 16 estudios incluyó la población objetivo.
Patole SK, De Klerk N. Impact of standardised feeding regimens on incidence of neonatal necrotising enterocolitis: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2005 Mar 1;90(2):F147-51.	RS	La intervención es el régimen de alimentación estandarizado.
Huang P, Zhou J, Yin Y, Jing W, Luo B, Wang J. Effects of breast-feeding compared with formula-feeding on preterm infant body composition: a systematic review and meta-analysis. British Journal of Nutrition. 2016 Jul;116(1):132-41.	RS	2 de 6 estudios incluye a la población objetivo
Zhou J, Shukla VV, John D, Chen C. Human milk feeding as a protective factor for retinopathy of prematurity: a meta-analysis. Pediatrics. 2015 Dec 1;136(6):e1576-86.	RS	2 de 5 estudios por lo menos tiene a la población objetivo.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 1:	
• Taylor S, Fenton T, Groh-Wargo S, Gura KM, Martin C, Griffin IJ, Rozga M, Moloney L. Exclusive Maternal Milk Compared to Exclusive Formula on Growth and Health Outcomes in Very Low Birthweight Preterm Infants: Phase II of the Pre-B Project and An Evidence Analysis Center Systematic Review. Frontiers in Pediatrics. 2021 Jan 1:1668.	RS
• Yu F, Cao B, Wen Z, Li M, Chen H, Xie G. Is donated breast milk better than formula for feeding very low birth weight infants? A systematic review and meta-analysis. Worldviews on Evidence-Based Nursing. 2019 Dec;16(6):485-94.	RS

Estudios	Diseño
● Koo W, Tank S, Martin S, Shi R. Human milk and neurodevelopment in children with very low birth weight: a systematic review. Nutrition Journal. 2014 Dec;13(1):1-3.	RS

Búsqueda B: Actualización de la RS de Koo 2004

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: abril 2022		
Filtros: ● Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	"Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR low birth weight*[Tiab] OR Premature Birth*[Tiab] OR Preterm Birth*[Tiab] OR Preterm infant*[tiab] OR Premature infant*[Tiab] OR "Extremely premature"[Tiab] OR Extremely preterm*[Tiab]
#2	Intervención	"Milk, Human"[Mesh] OR "Milk Banks"[Mesh] OR "Breast Feeding"[Mesh] OR "Human Milk"[Tiab] OR "Breast Milk*"[Tiab] OR "milk donate*" OR "Milk Bank*"[Tiab] OR ((maternal[tiab] OR mother*[tiab]) AND milk[tiab]) OR "breast feed*"[tiab] OR "breast fed*"[tiab] OR "Breastfeed*"[Tiab] OR "Breastfed*"[Tiab] OR "Milk Sharing"[tiab]
#3	Comparador	"Milk Substitutes"[Mesh] OR "Infant Formula"[Mesh] OR "Milk Substitute*"[Tiab] OR "Infant Formula*"[Tiab] OR "baby Formula*"[Tiab] OR "preterm Formula*"[Tiab] OR "premature Formula*"[Tiab]
#4	Tipo de estudio	"Randomized Controlled Trial"[PT] or "Randomized Controlled Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial"[PT] OR "Clinical Trials as Topic"[Mesh] OR "Clinical Trial, Phase III"[PT] OR "Clinical Trial, Phase II"[PT] OR "Double-Blind Method"[Mesh] OR "Random Allocation"[Mesh] OR "Single-Blind Method"[Mesh] OR (random*[TIAB]) OR ((randomized[TIAB] OR randomised[TIAB] OR clinical[TIAB] OR control*[TIAB]) AND trial[TIAB]) OR ((singl*[TIAB] OR doubl*[TIAB] OR trebl*[TIAB] OR tripl*[TIAB]) AND (blind*[TIAB] OR mask*[TIAB])) OR ("Placebos"[Mesh] OR placebo*[TIAB]) OR ("Cross-Over Studies"[Mesh]) OR ((crossover[TIAB] OR cross-over[TIAB] OR "cross over"[TIAB]) AND (design*[TIAB] OR study[TIAB] OR studies[TIAB] OR procedure*[TIAB] OR trial*[TIAB]))
#5	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
Unger, et al. DoMINO: Donor milk for improved neurodevelopmental outcomes. 2014	ECA	No se describen resultados.
Gianní, et al. Randomized outcome trial of nutrient-enriched formula and neurodevelopment outcome in preterm infants. 2014.	ECA	Se utiliza fórmula enriquecida.
O´Conor, et al. Effect of Supplemental Donor Human Milk Compared with Preterm Formula on Neurodevelopment of Very Low-Birth-Weight Infants at 18 Months: A Randomized Clinical Trial. 2016.	ECA	Se utiliza fortificante
Ruys, et al. Neurodevelopment of children born very preterm and/or with a very low birth weight: 8-Year follow-up of a nutritional RCT. 2019.	ECA	La intervención es después del anta.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
Ninguna	-

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

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
2	Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500g y/o <32 semanas)	Calostroterapia / No calostroterapia	**Críticos** – Mortalidad – Enterocolitis necrosante – Sepsis – Retinopatía del prematuro – Neurodesarrollo **Importantes** – Duración o exclusividad de la lactancia materna – Nutrición enteral completa – Recuperación del peso nacimiento – Duración de la estancia hospitalaria

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 2	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a 4 de mayo de 2022	● PUBMED: 20 ● CENTRAL: 3 ● Total de citaciones después de excluir duplicados: 23	PICO N° 2	7	6

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 2

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 04/05/2022		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	("Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR low birth weight*[Tiab] OR Premature Birth*[Tiab] OR Preterm Birth*[Tiab] OR Preterm infant*[tiab] OR Premature infant*[Tiab] OR "Extremely premature"[Tiab] OR Extremely preterm*[Tiab])
#2	Intervención	("Colostrum"[Mesh] OR colostrum[tiab] OR oropharyngeal administration[tiab])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4
Base de datos CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 04/05/2022		
Filtros: Ninguno		
Término		
(Very Low Birth Weight OR Preterm Birth OR Premature Birth):ti,ab,kw AND (Colostrum):ti,ab,kw		

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 2:		
• Nasuf AWA, Ojha S, Dorling J.Oropharyngeal colostrum in preventing mortality and morbidity in preterm infants. 2018.	RS	Compara temporalidad

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 2:	
• Xavier Ramos MS, etal. Oropharyngeal colostrum immunotherapy and nutrition in preterm newborns: meta-análisis. 2021	R.S y M.A
• Tao J. Effects of oropharyngeal administration of colostrum on the incidence of necrotizing enterocolitis, late-onset sepsis, and death in preterm infants: a meta-analysis of RCTs. 2020	R.S y M.A
• Colonetti T, de Carvalho Florêncio I, Figueiredo P, Colonetti L, Rodrigues Uggioni ML, da Rosa MI, Ceretta LB, Roever L, Grande AJ. Colostrum Use and the Immune System of Premature Newborns: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2022.	R.S y M.A
• Ma A, et al. Oropharyngeal colostrum therapy reduces the incidence of ventilator-associated pneumonia in very low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. 2021	R.S y M.A
• Garg BD, et al. Effect of oropharyngeal colostrum therapy in the prevention of necrotising enterocolitis among very low birthweight neonates: A meta-analysis of randomised controlled trials. 2018	R.S y M.A
• Panchal H. Oropharyngeal Colostrum for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2019	R.S y M.A

Pregunta 3. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
3.1	Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)	Leche humana fortificada / Leche humana no fortificada	**Críticos** – Mortalidad – Enterocolitis necrosante – Sepsis – Retinopatía del prematuro – Neurodesarrollo **Importantes** – Duración o exclusividad de la lactancia materna – Nutrición enteral completa – Recuperación del peso nacimiento – Duración de la estancia hospitalaria

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 3.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a 09 de mayo de 2022	• PUBMED: 115 • CENTRAL: 23 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 130	PICO N° 3	2	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 3.1

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 09/05/2022		
Filtros: ● Ninguno		
	Descripción	**Término**
#1	Población	"Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "low birth weight"[Tiab] OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh] OR "Extremely Low Birth Weight"[Tiab] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh] OR "Very Low Birth Weight"[Tiab] OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Premature Birth"[Tiab] OR "Preterm Birth*"[Tiab] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR Premature Infant*[Tiab] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR "Extremely Premature"[Tiab]
#2	Intervención	(Milk, Human[Mesh] OR "Human Milk*"[Tiab] OR "Maternal Milk*"[Tiab] OR "Breast Milk*"[Tiab] OR "Breast Feed*"[Tiab] OR Breastfeed*[Tiab]) AND (Food, Fortified[Mesh] OR Fortif*[Tiab] OR Supplement*[Tiab] OR Enrich*[Tiab])
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	("Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR “Meta Analysis”[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB])
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4
Base de datos CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 09/05/2022		
Filtros: Ninguno		
Término		
(Very Low Birth Weight OR Preterm Birth OR Premature Birth):ti,ab,kw AND (Fortif* OR Enrich*) :ti,ab,kw		

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 3.1:		
• Grace E, Hilditch C, Gomersall J, Collins CT, Rumbold A, Keir AK. Safety and efficacy of human milk-based fortifier in enterally fed preterm and/or low birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition. 2021 Mar 1;106(2):137-42.	RS	La intervención no fue adecuada (fortificador basado en leche humana).

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 3.1:	
• Kumar M, Upadhyay J, Basu SJIP. Fortification of Human Milk With Infant Formula for Very Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review. 2021;58(3):253-8.	RS y MA

Pregunta 4. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar nutrición enteral mínima de manera temprana o tardía?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente / Problema	Intervención / Comparación	Desenlaces
4.1	Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)	Nutrición enteral mínima temprana / Nutrición enteral mínima tardía	**Críticos** – Mortalidad – Enterocolitis necrosante – Sepsis – Retinopatía del prematuro – Neurodesarrollo **Importantes** – Duración o exclusividad de la lactancia materna – Nutrición enteral completa – Recuperación del peso nacimiento – Duración de la estancia hospitalaria

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 4.1	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a 31 de mayo de 2022	• PUBMED: 117 • CENTRAL: 5 • Total de citaciones después de excluir duplicados: 120	PICO N° 4	4	1

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 4

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: Pubmed		
Fecha de búsqueda: 31/05/2022		
Filtros: • Ninguno		
	Descripción	**Término**

#1	Población	"Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "low birth weight"[Tiab] OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh] OR "Extremely Low Birth Weight"[Tiab] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh] OR "Very Low Birth Weight"[Tiab] OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Premature Birth"[Tiab] OR "Preterm Birth*"[Tiab] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR Premature Infant*[Tiab] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR "Extremely Premature"[Tiab]
#2	Intervención	"Enteral Nutrition"[Mesh] OR ((progressive[TIAB] OR minimal[TIAB]) AND ("Enteral Nutrition"[TIAB] OR "Enteral feeds"[TIAB])) OR "Minimal Enteral Nutrition"[TIAB] OR "Minimal Enteral Feeding"[TIAB] OR "Minimal Enteral Feedings"[TIAB] OR "low volume"[TIAB] OR "low volumes"[TIAB] OR "trophic feeds"[TIAB] OR "progressive enteral feeds"[TIAB]
#3	Desenlace	-
#4	Tipo de estudio	"Systematic Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB]
#5	Término final	#1 AND #2 AND #4
Base de datos CENTRAL		
Fecha de búsqueda: 31/05/2022		
Filtros: Ninguno		
Término		
(Very Low Birth Weight OR Preterm Birth OR Premature Birth):ti,ab,kw AND (Minimal Enteral Nutrition OR Minimal Enteral Feeding) :ti,ab,kw		

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 4:		
• Walsh V, Brown JV, Copperthwaite BR, Oddie SJ, McGuire W. Early full enteral feeding for preterm or low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2020(12).	RS	No intervención ni comparador de interés
• Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. Cochrane database of systematic reviews. 2013(3).	RS	Publicación > 5 años
• Morgan J, Young L, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013(1).	RS	Actualizado por Young et al.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Diseño
PICO N° 4:	
• Young L, Oddie SJ, McGuire W. Delayed introduction of progressive enteral feeds to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2022(1).	RS y MA

Pregunta 5. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500g o < 32 semanas), ¿la administración de la nutrición enteral se debería indicar de manera continua o intermitente?

Resumen de la búsqueda por cada pregunta PICO:

Esta pregunta clínica tuvo 1 preguntas PICO, cuyas características se resumen a continuación:

Pregunta PICO N°	Paciente o problema	Intervención / Comparador	Desenlaces
5.1	RNMBPN (< 1500g o <32 semanas)	Nutrición enteral continua / nutrición enteral intermitente	Críticos ● Edad para alcanzar la nutrición enteral completa ● Enterocolitis necrotizante ● Retardo en el crecimiento extrauterino Importantes ● Recuperación del peso nacimiento ● Aumento de peso ● Aumento de longitud ● Aumento de perímetro cefálico ● Duración o exclusividad de la lactancia materna ● Días para el alta al hospital de referencia o al domicilio.

Estrategias de las búsquedas realizadas y listado de las citaciones evaluadas:

Para responder dichas preguntas PICO, se realizaron finalmente dos búsquedas bibliográficas:

Búsqueda	Preguntas PICO	Tipo de búsqueda y tipos de estudios buscados	Fechas de búsqueda (desde, hasta)	Número de citaciones identificadas en cada fuente	PICO	Citaciones evaluadas a texto completo	Artículos incluidos
A	Búsqueda para las preguntas PICO N° 5	Búsqueda de novo de RS de ECA	Desde el inicio de los tiempos a diciembre 2017	● PubMed: 76 ● CENTRAL: 12 ● Otras fuentes: 0 ● Total de citaciones después de excluir duplicados: 88	PICO N° 5	4	2

A continuación, se presentará la estrategia de búsqueda y las listas de citaciones incluidas y excluidas para cada una:

Búsqueda A: búsqueda de RS para las preguntas PICO N° 5:

Estrategia de búsqueda:

Base de datos: PubMed		
Fecha de búsqueda: 24 de mayo de 2022		
Filtros: • Últimos 5 años		
	Descripción	**Término**
#1	Población	(("Infant, Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Extremely Low Birth Weight"[Mesh] OR "Infant, Very Low Birth Weight"[Mesh] OR "Premature Birth"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh] OR "Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR "low birth weight*"[Tiab] OR "Premature Birth*"[Tiab] OR "Preterm Birth*"[Tiab] OR "Preterm infant*"[tiab] OR "Premature infant*"[Tiab] OR "Extremely premature"[Tiab] OR "Extremely preterm*"[Tiab]) AND (Continuous [Tiab] OR Continuous feed* [Tiab] OR "Continuous enteral nutrition" [Tiab])
#2	Intervención	(Intermittent [Tiab] OR intermittent feed* [Tiab] OR "Intermittent enteral nutrition" [Tiab] OR bolus[Tiab] OR bolus feed*)
#3	Comparador	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#4	Desenlace	-
#5	Tipo de estudio	("Systematic Review"[PT] OR "Meta-Analysis"[PT] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR "Network Meta-Analysis"[Mesh] OR "Systematic Review"[TIAB] OR "Meta Analysis"[TIAB] OR Metanalysis[TIAB] OR Metaanalysis[TIAB] OR "Meta Analyses"[TIAB])
#6	Término final	#1 AND #2 AND #3 AND #4
Base de datos: CENTRAL		
Fecha de búsqueda: julio 2022		
Filtros: Ninguno		
Término		
Low Birth Weight):ti,ab,kw AND (intermittent:ti,ab,kw) AND (continuous:ti,ab,kw)		

Listado de citaciones evaluadas a texto completo y **excluidas**:

Estudios	Diseño	Razón por la cual se excluyó
PICO N° 5:		
Dawson JA, et al. Push versus gravity for intermittent bolus gavage tube feeding of preterm and low birth weight infants. 2021.	RS	La intervención y el comparador son distintos a lo planteado. En este estudio se compara la Alimentación por empuje VS Alimentación por gravedad.
Richards R, et al. Continuous versus bolus intermittent intragastric tube feeding for preterm and low birth weight infants with gastro-oesophageal reflux disease (Review). 2021.	RS	La población posee un diagnóstico definido de reflujo gastroesofágico o sospecha de enfermedad por reflujo gastroesofágico, además la edad de los recién nacidos incluye también a recién nacidos > 1500g.

Listado de citaciones evaluadas a texto completo e **incluidas**:

Estudios	Tipo de estudio
PICO N° 5:	
● Premji S, et al. Continuous nasogastric milk feeding versus intermittent bolus milk feeding for preterm infants less than 1500 grams. 2021.	RS
● Wang Y, et al. Continuous feeding versus intermittent bolus feeding for premature infants with low birth weight: a meta-analysis of randomized controlled trials. 2020	RS

XI. Anexo N° 3: Tablas de evaluación de calidad y riesgo de sesgo en los estudios

Pregunta 1. En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana o fórmula para prematuro?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Taylor (2022)	Yu (2019)	Koo (2014)
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X		
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X	
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X		
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?		X	
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?			
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X	x
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?			
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *			
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	X	
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X		x
Puntaje	**10/14**	**8/14**	**3/12**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

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

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	RS: Ramos 2021	RS: Tao 2020	RS. Colonetti 2022	RS: Ma 2021	RS: Garg 2018	RS: Panchal 2019
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X	X	X	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X					
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X	X	X		
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X					
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X	X	X	X	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X	X	X	X	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?					X	
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X	X	X	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X	X	X	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	X					
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X	X	X	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *		X				
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?						
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?		X	X	X	X	X
Puntaje	**10/13**	**9/13**	**8/13**	**8/13**	**8/13**	**7/13**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

Pregunta 3. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	RS: Kumar 2021
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
Puntaje	**10/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

Pregunta 4. En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), ¿se debería brindar nutrición enteral mínima de manera temprana o tardía?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	RS: Young 2022
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *	X
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X
Puntaje	**13/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis

Pregunta 5. En el recién nacido prematuro de muy bajo peso al nacer (< 1500g o < 32 semanas), ¿la administración de la nutrición enteral se debería indicar de manera continua o intermitente?

Evaluación de las RS con el instrumento AMSTAR-2 modificado por IETSI-EsSalud:

Ítems del instrumento	Premji 2021	Wang 2019
1. ¿Las preguntas de investigación y los criterios de inclusión para la revisión incluyen los componentes PICO?	X	X
2. ¿El reporte de la revisión contiene una declaración explícita de que los métodos de la revisión fueron establecidos con anterioridad a su realización y justifica cualquier desviación significativa del protocolo?	X	
3. ¿Los autores de la revisión explicaron su decisión sobre los diseños de estudio a incluir en la revisión?	X	X
4. ¿Los autores de la revisión usaron una estrategia de búsqueda bibliográfica exhaustiva?	X	
5. ¿Los autores de la revisión realizaron la selección de estudios por duplicado?	X	X
6. ¿Los autores de la revisión realizaron la extracción de datos por duplicado?	X	X
7. ¿Los autores de la revisión proporcionaron una lista de estudios excluidos y justificaron las exclusiones?	X	
8. ¿Los autores de la revisión describieron los estudios incluidos con suficiente detalle?	X	X
9. ¿Los autores de la revisión usaron una técnica satisfactoria para evaluar el riesgo de sesgo de los estudios individuales incluidos en la revisión?	X	X
10. ¿Los autores de la revisión reportaron las fuentes de financiación de los estudios incluidos en la revisión?	X	
11. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión usaron métodos apropiados para la combinación estadística de resultados? *	X	X
12. Si se realizó un meta-análisis, ¿los autores de la revisión evaluaron el impacto potencial del riesgo de sesgo en estudios individuales sobre los resultados del meta-análisis u otra síntesis de evidencia? *		
13.Si se realizó síntesis cuantitativa ¿los autores de la revisión llevaron a cabo una adecuada investigación del sesgo de publicación (sesgo de estudio pequeño) y discutieron su probable impacto en los resultados de la revisión?	X	X
14. ¿Los autores de la revisión informaron de cualquier fuente potencial de conflicto de intereses, incluyendo cualquier financiamiento recibido para llevar a cabo la revisión?	X	X
Puntaje	**13/14**	**9/14**

*Solo fueron evaluados cuando la revisión sistemática realizó meta-análisis.

XII. Anexo N° 4: Selección de recomendaciones trazadoras para evaluar la adherencia a la GPC

Para la priorización de recomendaciones trazadoras, el GEG llevó a cabo dos etapas consecutivas. En la primera etapa (pre-selección) se priorizó los enunciados que tengan el mayor impacto clínico para el paciente. Para ello, se asignó puntajes a cada enunciado de la GPC (ya sean recomendaciones o BPC) de acuerdo con el siguiente criterio:

Criterio	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación del enunciado sobre los problemas de salud del paciente. Por ejemplo: si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un impacto muy alto.	• Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1

Del total de enunciados se tomó el 30% con un mayor puntaje alcanzado. Para la segunda etapa (selección), se tomaron los enunciados descritos anteriormente y se realizó una nueva valorización en base a la suma de puntajes en los siguientes criterios:

Criterios	Definición operacional	Valoración y Ponderación
Impacto clínico en el paciente	Se refiere a las consecuencias de la implementación del enunciado sobre los problemas de salud del paciente. *Por ejemplo: si la implementación de un enunciado mejorará de forma importante la supervivencia de los pacientes, este enunciado tendrá un muy alto impacto.*	• Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Impacto en el proceso de atención	Se refiere a qué tanto va a impactar la implementación del enunciado en el actual proceso de atención del paciente. *Por ejemplo: un enunciado que sólo implica brindar un fármaco disponible en todos los establecimientos tendría un bajo impacto. Por el contrario, un enunciado que implica cambiar el flujo de atención y entrenara un gran grupo de profesionales tendría un alto impacto.*	• Muy alto: 5 • Alto: 4 • Medio: 3 • Bajo: 2 • Muy bajo: 1
Costos de implementación	Se refiere a cuán costosa será la implementación del enunciado.	• Muy bajos: 5 • Bajos: 4 • Medios: 3 • Altos: 2 • Muy altos: 1
Tipo de enunciado	Se refiere al tipo de recomendación según lo explicitado en la GPC.	• Evaluación de Tecnología Sanitaria: 5 • Recomendación fuerte: 4 • Recomendación condicional: 3 • Buena práctica clínica: 2

Posterior a la valoración, los resultados fueron los siguientes (Se han resaltado de color verde el enunciado trazador):

Enunciados que superaron la segunda etapa	Coloque el puntaje				
	Impacto clínico en el paciente	Impacto en el proceso de atención	Costos de Implementación	Tipo de Recomendación	Total
Pregunta 1: En el recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500g o < 32 semanas), recomendamos ofrecer leche humana para la nutrición enteral. **Recomendación fuerte a favor de la intervención. Certeza: Baja (⊕⊕⊖⊖)**	4.60	4.20	3.90	4.00	16.70
Pregunta 2: En recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500g o < 32 semanas), sugerimos ofrecer calostroterapia. **Recomendación condicional a favor de la intervención. Certeza: Muy baja (⊕⊖⊖⊖)**	4.50	4.20	4.20	3.00	15.90
Pregunta 4: En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), brindar nutrición enteral mínima temprana con leche materna autóloga o de banco o en su defecto una fórmula para prematuro (fórmula láctea) en un volumen de 10 - 24cc/kg/día. **BPC**	4.70	4.10	3.40	2.00	14.20

XIII. Anexo N° 5: Prioridades de investigación

Prioridades de investigación:

El GEG consideró que, para una mejor toma de decisiones respecto a la pregunta clínica en cuestión, es necesario realizar los siguientes trabajos de investigación:

Nº Pregunta	Prioridad de investigación
Pregunta 1	-
Pregunta 2	**-**
Pregunta 3	Evaluar la eficacia y seguridad de otros fortificadores comerciales.
Pregunta 4	Evaluar la diferencia entre diferentes puntos de corte temporal para el inicio de nutrición enteral mínima
Pregunta 5	Evaluar los efectos de la administración de la nutrición enteral de manera continua incluyendo desenlaces de daño, como intolerancia alimentaria.