

I. 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	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mortalidad - Enterocolitis necrotizante - Sepsis - Retinopatía del prematuro - Neurodesarrollo - Restricción de crecimiento extrauterino <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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	<ul style="list-style-type: none"> ● 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):

<p>Población: Recién nacido prematuros con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas)</p> <p>Intervención: Leche humana</p> <p>Comparador: Fórmula para prematuro</p> <p>Autores: Gandy Kerlin Dolores Maldonado, Víctor Andrés Velásquez Rimachi</p> <p>Bibliografía por desenlace:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 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): <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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 centímetros o 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 o 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.						
<p>IC: Intervalo de confianza; EO: Estudios observacionales; OR: Odds ratio, SDM: Diferencia de medias estandarizada</p> <p>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.</p> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que se tuvo un total < 50 eventos. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que se tuvo un total < 300 eventos. Se disminuyó un nivel de certeza por riesgo de sesgo dado que se reporta sesgo de selección, desgaste y realización. 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. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 300 pacientes. 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:	<p>Críticos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Mortalidad • Enterocolitis necrotizante • Sepsis • Retinopatía del prematuro • Neurodesarrollo • Restricción de crecimiento extrauterino <p>Importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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
<input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Pequeño <input checked="" type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce	Desenlaces <i>(tiempo de seguimiento)</i>	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza
	Mortalidad	652 (4 ECA)	OR 0.84 (0.47 a 1.52)	11 menos por 1,000 (de 36 menos a 33 más)	⊕○○○ MUY BAJA
	Enterocolitis Necrotizante seguimiento: rango 6 semanas a 11 semanas	598 (3 EO)	OR 0.55 (0.22 a 1.39)	27 menos por 1,000 (de 48 menos a 22 más)	⊕○○○ MUY BAJA
	Sepsis seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas	532 (2 EO)	OR 0.73 (0.45 a 1.18)	44 menos por 1,000 (de 96 menos a 27 más)	⊕○○○ MUY BAJA
					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.			
<p>En Recién nacidos de muy bajo peso al nacer (< 1500 g y/o <32 semanas):</p> <ul style="list-style-type: none"> 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	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th>Número y Tipo de estudios</th> <th>Efecto relativo (IC 95%)</th> <th>Diferencia (IC 95%)</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ganancia de peso* seguimiento: rango 2 semanas a 6 meses</td> <td>93 (4 EO)</td> <td>-</td> <td>SMD 0.57 gramos menos (1.09 menos a 0.05 menos)</td> <td>⊕○○○ MUY BAJA</td> </tr> <tr> <td>Ganancia de talla* seguimiento: rango 2 semanas a 120 días</td> <td>40 (2 EO)</td> <td>-</td> <td>SMD 1.08 centímetros o menos (1.75 menos a 0.42 menos)</td> <td>⊕○○○ Muy baja</td> </tr> <tr> <td>Perímetro cefálico* seguimiento: rango 2 semanas a 12 semanas</td> <td>10 (1 EO)</td> <td>-</td> <td>SMD 1.23 centímetros o menos (2.58 menos a 0.12 más)</td> <td>⊕○○○ Muy baja</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Número y Tipo de estudios	Efecto relativo (IC 95%)	Diferencia (IC 95%)	Certeza	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 centímetros o 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 o menos (2.58 menos a 0.12 más)	⊕○○○ Muy baja	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 centímetros o 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 o 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																											
<ul style="list-style-type: none"> ● Muy baja ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No se evaluaron estudios 	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">Desenlaces (tiempo de seguimiento)</th> <th style="text-align: center;">Importancia</th> <th style="text-align: center;">Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Mortalidad</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Enterocolitis Necrotizante seguimiento: rango 6 semanas a 11 semanas</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{a,b}</td> </tr> <tr> <td>Sepsis seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{a,c}</td> </tr> <tr> <td>Retinopatía del prematuro seguimiento: rango 7 semanas a 11 semanas</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{b,d}</td> </tr> <tr> <td>Neurodesarrollo (Medición a los 5 años)</td> <td style="text-align: center;">CRÍTICO</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^e</td> </tr> <tr> <td>Ganancia de peso seguimiento: rango 2 semanas a 6 meses</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{a,f}</td> </tr> <tr> <td>Talla seguimiento: rango 2 semanas a 120 días</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{a,g}</td> </tr> <tr> <td>Perímetro cefálico seguimiento: rango 2 semanas a 12 semanas</td> <td style="text-align: center;">IMPORTANTE</td> <td style="text-align: center;">⊕○○○ MUY BAJA^{a,g}</td> </tr> </tbody> </table> <p>Explicaciones de la certeza de evidencia:</p> <ol style="list-style-type: none"> 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 confundidores, 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. <p>Entre los desenlaces críticos (mortalidad, ECN, sepsis, retinopatía del prematuro y neurodesarrollo), se consideró la menor certeza de evidencia (muy baja).</p>	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}	
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}																											
Desenlaces importantes para los pacientes: ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																													
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales																											
<ul style="list-style-type: none"> ○ 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																											

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorece al comparador <input type="radio"/> Probablemente favorece al comparador <input type="radio"/> No favorece a la intervención ni al comparador <input checked="" type="radio"/> Probablemente favorece a la intervención <input type="radio"/> Favorece a la intervención <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>Considerando los beneficios, daños, certeza de evidencia y la presencia de desenlaces importantes, el balance probablemente favorece a la intervención.</p>
--	--	--

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																					
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Costos elevados <input type="radio"/> Costos moderados <input type="radio"/> Intervención y comparador cuestan similar <input checked="" type="radio"/> Ahorros moderados <input type="radio"/> Ahorros extensos <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 	<p>Gastos del comparador frente a la intervención:</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th style="text-align: center;">Intervención: Leche humana</th> <th style="text-align: center;">Comparador: Fórmula para prematuro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Presentación</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">polvo</td> </tr> <tr> <td>Costo unitario</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">S/ 0.08 por gramo</td> </tr> <tr> <td>Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">6.48 gramos/día</td> </tr> <tr> <td>Duración del esquema</td> <td style="text-align: center;">-</td> <td style="text-align: center;">3 semanas</td> </tr> <tr> <td>Costo total tratamiento por persona:</td> <td style="text-align: center;">Ninguno</td> <td style="text-align: center;">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> </tbody> </table>		Intervención: Leche humana	Comparador: Fórmula para prematuro	Presentación	-	polvo	Costo unitario	-	S/ 0.08 por gramo	Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	-	6.48 gramos/día	Duración del esquema	-	3 semanas	Costo total tratamiento por persona:	Ninguno	S/ 0.08 * 6.48 * 21 = S/ 10.9	Diferencia	Por paciente, el comparador cuesta S/ 10.9 más que el comparador.		<p>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.</p>
	Intervención: Leche humana	Comparador: Fórmula para prematuro																					
Presentación	-	polvo																					
Costo unitario	-	S/ 0.08 por gramo																					
Dosis (cantidad de unidades del producto a usar)	-	6.48 gramos/día																					
Duración del esquema	-	3 semanas																					
Costo total tratamiento por persona:	Ninguno	S/ 0.08 * 6.48 * 21 = S/ 10.9																					
Diferencia	Por paciente, el comparador cuesta S/ 10.9 más que el comparador.																						

Inequidad:
¿Al preferir la intervención en lugar del comparador, se generará inequidad?

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
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente reduce la equidad <input type="radio"/> Probablemente no tenga impacto en la equidad <input checked="" type="radio"/> Probablemente incrementa la equidad <input type="radio"/> Incrementa la equidad <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>El GEG consideró que el uso de leche humana probablemente incrementa la equidad, ya que es un recurso universalmente disponible y es potencialmente empleable por los cuidadores.</p>

Aceptabilidad:
¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?

Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> Se desconoce 		<p>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.</p> <p>Pacientes: los pacientes estarían dispuestos a priorizar el uso de</p>

		leche humana en comparación con proporcionar una fórmula industrial para sus hijos.
Factibilidad: ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probablemente no <input type="radio"/> Probablemente sí <input checked="" type="radio"/> Sí <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> 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 distintas 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
<p>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.</p> <p>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 incrementa la equidad, factible y sea aceptable por parte de los profesionales de salud y pacientes. Por ello se decidió emitir una recomendación fuerte.</p>	<p>En el recién nacido prematuro con muy bajo peso al nacer (< 1500 g o < 32 semanas), recomendamos ofrecer leche humana para la nutrición enteral.</p> <p>Recomendación fuerte a favor Certeza de la evidencia: Muy Baja (⊕⊖⊖⊖)</p>

Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>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].</p>	<p>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.</p>