

### 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 N° 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	<p><b>Críticos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad</li> <li>- Enterocolitis necrosante</li> <li>- Sepsis</li> <li>- Retinopatía del prematuro</li> <li>- Neurodesarrollo</li> </ul> <p><b>Importantes</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Duración o exclusividad de la lactancia materna</li> <li>- Nutrición enteral completa</li> <li>- Recuperación del peso nacimiento</li> <li>- Duración de la estancia hospitalaria</li> </ul>

#### Búsqueda de RS:

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

No se 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	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Enterocolitis necrotizante confirmada (2 ECA)</li> <li>● Tiempo para la alimentación completa (2 ECA)</li> <li>● Velocidad de ganancia de peso (2 ECA)</li> <li>● Velocidad de ganancia de talla (2 ECA)</li> <li>● Velocidad de ganancia de perímetro cefálico (2 ECA)</li> <li>● Intolerancia alimentaria (2 ECA)</li> <li>● Estancia hospitalaria (3 ECA)</li> </ul>

#### 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: Víctor Andrés Velásquez Rimachi Bibliografía por desenlace: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Velocidad de ganancia de peso</i>: Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]</li> <li>• <i>Velocidad de ganancia de talla</i>: Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]</li> <li>• <i>Velocidad de ganancia de perímetro cefálico</i>: Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]</li> <li>• <i>Intolerancia alimentaria</i>: Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]</li> <li>• <i>Estancia hospitalaria</i>: Se considero la RS elaborada por Kumar et al. [38]</li> </ul>								
Desenlaces (tiempo de seguimiento)	Importancia	Número y Tipo de estudios	<u>Intervención:</u> Leche humana fortificada con fórmula para el prematuro	<u>Comparación:</u> 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 <sup>a, b, c</sup>	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 ⊕ ○○○ <sup>a, d, e, f</sup>	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 ⊕⊕⊕○ <sup>f</sup>	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 a más. (0.02 más. a 0.22 más)	BAJA ⊕⊕○○○ <sup>f, g</sup>	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 a más. (0.03 más. a 0.13 más)	MODERADA ⊕⊕⊕○ <sup>f</sup>	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 ⊕⊕○○○ <sup>c, h</sup>	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:**

- 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.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por evidencia indirecta dado que  $\geq 70\%$  del peso del metaanálisis está compuesto por estudios que incumplen con 2 o más componentes de la PICO.
- Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 50 eventos.
- Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia dado que el I<sup>2</sup> fue de 40% a 80% (I<sup>2</sup>= 59%).
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta dado que Khorana et al. posee un comparador diferente.
- Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total < 300 pacientes.
- Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia dado que el I<sup>2</sup> fue de 40% a 80% (I<sup>2</sup>= 56%).
- Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta dado que desenlace es diferente al priorizado.
- 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:

<b>Pregunta 3: En el recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (&lt; 1500 g o &lt; 32 semanas), ¿se debería brindar leche humana fortificada o leche humana no fortificada?</b>	
<b>Población:</b>	Recién nacido prematuros de muy bajo peso al nacer (< 1500 g o <32 semanas)
<b>Intervención:</b>	leche humana fortificada con fórmula para el prematuro
<b>Comparador:</b>	leche humana sin fortificador
<b>Desenlaces:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterocolitis necrotizante confirmada</li> <li>• Tiempo para la alimentación completa</li> <li>• Velocidad de ganancia de peso</li> <li>• Velocidad de ganancia de talla</li> <li>• Velocidad de ganancia de perímetro cefálico</li> <li>• Intolerancia alimentaria</li> <li>• Estancia hospitalaria</li> </ul>
<b>Escenario:</b>	EsSalud – Hospitales de tercer nivel
<b>Perspectiva:</b>	Recomendación clínica poblacional – Seguro de salud (EsSalud)
<b>Potenciales conflictos de interés:</b>	Los miembros del GEG manifestaron no tener conflictos de interés con respecto a esta pregunta.

Evaluación:

<b>Beneficios:</b>							
¿Cuán sustanciales son los beneficios ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?							
Juicio	Evidencia					Consideraciones adicionales	
<input type="radio"/> Trivial <input checked="" type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varía <input type="radio"/> 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 <b>pequeños</b> (puesto que el efecto sobre la ECN fue incierto, y el tamaño de los efectos para el <b>resto de los desenlaces</b> no se consideró importante)	
	<b>Mortalidad</b>	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)	MODERAD A ⊕⊕⊕○		
	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)	MODERAD A ⊕⊕⊕○			
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 ⊕○○○																						
<p>En resumen, en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, por cada <b>1000</b> recién nacidos a las que brindemos leche humana fortificada con fórmula para el prematuro en lugar de brindar leche humana sin fortificador:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> <li>• 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.</li> </ul>																											
<b>Daños:</b> ¿Cuán sustanciales son los daños ocasionados al brindar la intervención frente a brindar el comparador?																											
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales																						
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderado <input type="radio"/> Pequeño <input type="radio"/> Trivial <input type="radio"/> Varía <input checked="" type="radio"/> Se desconoce					La única RS encontrada (Kumar 2021) no evaluó daños. Asimismo, al revisar los ECA incluidos en esta RS, ninguno evaluó daños.																						
<b>Certeza de la evidencia:</b> ¿Cuál es la certeza general de la evidencia?																											
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales																						
<input checked="" type="radio"/> Muy baja <input type="radio"/> Baja <input type="radio"/> Moderada <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Ningún estudio incluido	<table border="1" style="width: 100%;"> <thead> <tr> <th>Desenlaces</th> <th>Importancia</th> <th>Certeza</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Enterocolitis Necrotizante confirmada</td> <td><b>CRÍTICO</b></td> <td>MUY BAJA ⊕○○○ a, b, c</td> </tr> <tr> <td>Tiempo para la alimentación completa</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○ a, d, e, f</td> </tr> <tr> <td>Velocidad de ganancia de peso</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>MODERADA ⊕⊕⊕<sup>f</sup></td> </tr> <tr> <td>Velocidad de ganancia de talla</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>BAJA ⊕⊕○○<sup>f, g</sup></td> </tr> <tr> <td>Velocidad de ganancia de perímetro cefálico</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>MODERADA ⊕⊕⊕<sup>f</sup></td> </tr> <tr> <td>Intolerancia alimentaria</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>BAJA ⊕⊕○○ c, h</td> </tr> <tr> <td>Estancia hospitalaria</td> <td>IMPORTANTE</td> <td>MUY BAJA ⊕○○○ e, f, i</td> </tr> </tbody> </table>	Desenlaces	Importancia	Certeza	Enterocolitis Necrotizante confirmada	<b>CRÍTICO</b>	MUY BAJA ⊕○○○ a, b, c	Tiempo para la alimentación completa	IMPORTANTE	MUY BAJA ⊕○○○ a, d, e, f	Velocidad de ganancia de peso	IMPORTANTE	MODERADA ⊕⊕⊕ <sup>f</sup>	Velocidad de ganancia de talla	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕○○ <sup>f, g</sup>	Velocidad de ganancia de perímetro cefálico	IMPORTANTE	MODERADA ⊕⊕⊕ <sup>f</sup>	Intolerancia alimentaria	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕○○ c, h	Estancia hospitalaria	IMPORTANTE	MUY BAJA ⊕○○○ e, f, i	<p><b>Explicaciones de la certeza de evidencia:</b></p> <p>a. Se disminuyó dos niveles de certeza por riesgo de sesgo dado que &lt; 50% del peso del metaanálisis está compuesto por estudios de bajo riesgo de sesgo.</p> <p>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.</p> <p>c. Se disminuyó dos niveles de certeza por imprecisión dado que tiene en total &lt; 50 eventos.</p> <p>d. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia dado que el I2 fue de 40% a 80% (I2= 59%).</p> <p>e. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta dado que Khorana et al. posee un comparador diferente.</p> <p>f. Se disminuyó un nivel de certeza por imprecisión dado que tiene en total &lt; 300 pacientes.</p> <p>g. Se disminuyó un nivel de certeza por inconsistencia dado que el I2 fue de 40% a 80% (I2= 56%).</p> <p>h. Se disminuyó un nivel de certeza por evidencia indirecta dado que desenlace es diferente al priorizado.</p> <p>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.</p>	
Desenlaces	Importancia	Certeza																									
Enterocolitis Necrotizante confirmada	<b>CRÍTICO</b>	MUY BAJA ⊕○○○ a, b, c																									
Tiempo para la alimentación completa	IMPORTANTE	MUY BAJA ⊕○○○ a, d, e, f																									
Velocidad de ganancia de peso	IMPORTANTE	MODERADA ⊕⊕⊕ <sup>f</sup>																									
Velocidad de ganancia de talla	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕○○ <sup>f, g</sup>																									
Velocidad de ganancia de perímetro cefálico	IMPORTANTE	MODERADA ⊕⊕⊕ <sup>f</sup>																									
Intolerancia alimentaria	IMPORTANTE	BAJA ⊕⊕○○ c, h																									
Estancia hospitalaria	IMPORTANTE	MUY BAJA ⊕○○○ e, f, i																									
<b>Desenlaces importantes para los pacientes:</b> ¿Se contó con evidencia para todos los desenlaces importantes/críticos para los pacientes?																											
Juicio	Evidencia				Consideraciones adicionales																						



<ul style="list-style-type: none"> <li>o No</li> <li>● Probablemente no</li> <li>o Probablemente sí</li> <li>o Sí</li> </ul>	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.																						
<b>Balance de los efectos:</b> ¿El balance entre beneficios y daños favorece a la intervención o al comparador? (Tomar en cuenta los beneficios, daños, certeza de la evidencia y la presencia de desenlaces importantes)																							
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Favorece al comparador</li> <li>o Probablemente favorece al comparador</li> <li>o No favorece a la intervención ni al comparador</li> <li>● Probablemente favorece a la intervención</li> <li>o Favorece a la intervención</li> <li>o Varía</li> <li>o Se desconoce</li> </ul>			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.																				
<b>Uso de recursos:</b> ¿Qué tan grandes son los requerimientos de recursos (costos) de la intervención frente al comparador para un paciente (de ser una enfermedad crónica, usar el costo anual)?																							
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Costos extensos</li> <li>● Costos moderados</li> <li>o Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños</li> <li>o Ahorros moderados</li> <li>o Ahorros extensos</li> <li>o Varía</li> <li>o Se desconoce</li> </ul>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 20%;"></th> <th style="width: 40%; text-align: center;">Intervención: Leche humana fortificada con fórmula para prematuro</th> <th style="width: 40%; text-align: center;">Comparador: Leche humana sin fortificador</th> </tr> </thead> <tbody> <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 <b>S/ 10.9</b> más que el comparador.</td> </tr> </tbody> </table>		Intervención: Leche humana fortificada con fórmula para prematuro	Comparador: Leche humana sin fortificador	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:	S/ 0.08 * 6.48 * 21 = S/ 10.9	Ninguno	Diferencia	Por paciente, la intervención cuesta <b>S/ 10.9</b> más que el comparador.		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.
	Intervención: Leche humana fortificada con fórmula para prematuro	Comparador: Leche humana sin fortificador																					
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:	S/ 0.08 * 6.48 * 21 = S/ 10.9	Ninguno																					
Diferencia	Por paciente, la intervención cuesta <b>S/ 10.9</b> más que el comparador.																						
<b>Equidad:</b> Al preferir la intervención en lugar del comparador, ¿cuál será el impacto en la equidad?																							
<b>Definiciones</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>● <i>Incrementa la equidad: favorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)</i></li> <li>● <i>Reduce la equidad: desfavorece a poblaciones vulnerables de interés, como mayores de edad, personas de escasos recursos económicos, personas que viven en contextos rurales, personas que tienen escaso acceso a los servicios de salud, etc.)</i></li> </ul>																							
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>o Reduce la equidad</li> <li>● Probablemente reduce la equidad</li> <li>o Probablemente no tenga impacto en la equidad</li> <li>o Probablemente incrementa la equidad</li> <li>o Incrementa la equidad</li> <li>o Varía</li> <li>o Se desconoce</li> </ul>			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.																				
<b>Aceptabilidad:</b> ¿La intervención es aceptable para el personal de salud y los pacientes?																							
Juicio	Evidencia		Consideraciones adicionales																				
<ul style="list-style-type: none"> <li>o No</li> <li>o Probablemente no</li> <li>o Probablemente sí</li> <li>● Sí</li> <li>o Varía</li> <li>o Se desconoce</li> </ul>			<b>Personal de salud:</b> 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.  <b>Pacientes:</b> El GEG consideró que los pacientes estarían dispuestos a priorizar la fortificación con el recurso disponible																				

		en comparación con no fortificar la leche de sus hijos.
<b>Factibilidad:</b> ¿La intervención es factible de implementar?		
Juicio	Evidencia	Consideraciones adicionales
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probablemente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probablemente sí</li> <li><input type="radio"/> Sí</li> <li><input type="radio"/> Varía</li> <li><input type="radio"/> Se desconoce</li> </ul>	<p><b>Disponibilidad y restricciones:</b> 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.</p>	<p><b>Disponibilidad real:</b> 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.</p> <p><b>Personal e infraestructura:</b> El GEG consideró que la intervención requiere que los especialistas estén capacitados en proporcionar este tipo de regímenes.</p> <p><b>Otras consideraciones:</b> El GEG no propuso otras consideraciones</p> <p>Considerando todo ello, el GEG estableció que implementar la intervención <b>probablemente sí</b> sea factible.</p>

## Resumen de los juicios:

	JUICIOS						
<b>BENEFICIOS</b>	Trivial	Pequeño		Moderado	Grande	Varía	Se desconoce
<b>DAÑOS</b>	Grande	Moderado		Pequeño	Trivial	Varía	Se desconoce
<b>CERTEZA DE LA EVIDENCIA</b>	Muy baja	Baja		Moderada	Alta	Ningún estudio incluido	
<b>DESENLACES IMPORTANTES PARA LOS PACIENTES</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí		
<b>BALANCE DE LOS EFECTOS</b>	Favorece al comparador	Probablemente favorece al comparador	No favorece a la intervención ni al comparador	Probablemente favorece a la intervención	Favorece a la intervención	Varía	Se desconoce
<b>USO DE RECURSOS</b>	Costos extensos	Costos moderados	Intervención y comparador cuestan similar o los costos son pequeños	Ahorros moderados	Ahorros extensos	Varía	Se desconoce
<b>EQUIDAD</b>	Reduce la equidad	Probablemente reduce la equidad	Probablemente no tenga impacto en la equidad	Probablemente incrementa la equidad	Incrementa la equidad	Varía	Se desconoce
<b>ACEPTABILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>FACTIBILIDAD</b>	No	Probablemente no		Probablemente sí	Sí	Varía	Se desconoce
<b>RECOMENDACIÓN FINAL</b>	Recomendación fuerte 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><b>Dirección:</b> 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 escasa evidencia se emitió una recomendación <b>a favor</b> del uso de la fortificación con fórmula para prematuro.</p> <p><b>Fuerza:</b> 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 <b>fuerte</b>.</p>	<p>En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (&lt; 1500 g o &lt; 32 semanas), sugerimos ofrecer leche humana fortificada para la nutrición enteral.</p> <p><b>Recomendación condicional a favor</b>  <b>Certeza de la evidencia: Muy Baja</b>  <b>(⊕⊖⊖⊖)</b></p>

### Buenas Prácticas Clínicas (BPC):

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

Justificación	BPC
<p>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].</p>	<p>Con respecto a la leche humana fortificada, emplear esquemas de fortificación casera que permita mantener la tolerancia enteral y crecimiento.</p>
<p>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].</p>	<p>En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer (&lt; 1500 g o &lt; 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.</p>