



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 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 1,500 GRAMOS QUE RECIBEN NUTRICIÓN ENTERAL



Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN - IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Enero, 2022

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Ricardo Abraham Gálvez Arévalo - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.



CONSULTORES EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Dra. Marisol Olga Ramírez Linares, Médica Neonatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.
- Dra. Rossana Ivonne Bautista Guevara, Médica Neonatóloga, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología evaluada.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de fortificador de leche materna en neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1,500 gramos que reciben nutrición enteral. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad del fortificador de leche materna en neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1,500 gramos que reciben nutrición enteral. Así, los médicos neonatólogos del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, el Dr. Jorge Antonio Aquije Ramírez, la Dra. Marisol Ramírez Linares, la Dra. Patricia Violeta Agosta Lam, y la Dra. Tania Patricia Solís Mezarino, siguiendo la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso, por fuera del petitorio del producto: fortificador de leche materna.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Marisol Ramírez Linares, médico especialista en pediatría del Servicio de Neonatología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO validada final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

Población	Neonato menor de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1,500 gramos que recibe nutrición enteral ^(a)
Intervención	Fortificador de leche humana ^(b)
Comparador	Fórmula láctea para prematuros ^(c)
Outcomes	Índices pondoestaturales Mortalidad Infecciones neonatales Enfermedad pulmonar Estancia hospitalaria Eventos adversos Calidad de vida

^(a) Tolerancia a partir de 50/60 cc o ml/kg/día.

^(b) Basado en leche bovina o humana.

^(c) Fórmula láctea de prematuros de 22 kcal por onza.



II. ASPECTOS GENERALES

Los neonatos muy prematuros (MP: neonatos con menos de 32 semanas de edad gestacional; WHO, 2011) y con muy bajo peso al nacer (MBPN: neonatos con menos de 1,500 gramos al nacer; WHO, 2011), son una población vulnerable con prioridad en la salud global, por su impacto en las tasas de mortalidad y morbilidad infantil (Barfield, 2018). A nivel mundial, los neonatos MP representan, aproximadamente, el 1.6 % de todos los nacidos vivos, su diagnóstico está relacionado con el 52 % de todas las muertes infantiles, y los que sobreviven tienen mayor riesgo a comorbilidades como parálisis cerebral o alguna discapacidad visual, cognitiva o auditiva (Mwaniki et al., 2012; Blencowe et al., 2013). Cabe resaltar que, el riesgo de mortalidad y morbilidad, podría agravarse si el neonato tiene MBPN (Blencowe et al., 2013; Mathews et al., 2013; Mwaniki et al., 2012).

El soporte nutricional, tiene un papel importante en la atención inmediata de los neonatos MP y con MBPN que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos. En ese sentido, la literatura menciona que la leche materna, por sí sola, podría ser insuficiente para satisfacer los requerimientos nutricionales de estos pacientes (Agostoni et al., 2010). De esta manera, se necesitaría suplementar la leche materna con proteínas, calcio y fósforo, para alcanzar la tasa de crecimiento y composición corporal de los neonatos nacidos a término de su misma edad gestacional, reduciendo así, el riesgo de mortalidad y morbilidad (Fenton et al. 2018; McNelis et al. 2017). La suplementación de la leche materna, se puede realizar mediante el uso de componentes modulares (por ejemplo, agregando un suplemento proteico) o mediante el uso de un fortificador de leche materna (FLM) disponible en el mercado, diseñado específicamente para su uso en lactantes con bajo peso al nacer (BPN) (Kemp & Wenhold, 2016). Los fortificantes pueden ser a base de leche bovina o humana, en forma de polvo o líquido, y pueden contener proteína hidrolizada o intacta (Kemp & Wenhold, 2016).

En el contexto de EsSalud, las necesidades nutricionales de los neonatos MP con MBPN se manejan usando un componente modular, que es la fórmula láctea para prematuros (FLP), para fortificar la leche materna o leche de donante al llegar a un volumen enteral de 60 ml/kg/día. Sin embargo, los especialistas de EsSalud sugieren que, el uso del FLM, podría ser una alternativa para la fortificación de leche materna o de donante, que brinde mejoras en desenlaces clínicos relevantes con un adecuado perfil de seguridad para el soporte nutricional de neonatos MP y con MBPN.

En el Perú, el FLM cuenta con registro sanitario de alimentos vigente otorgado por la Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria (DIGESA) bajo la denominación "Fortificador de leche materna -Similac®", descrito en la Tabla 2. Este producto dietético no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA, 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2021).



Tabla 2. Registro sanitario del fortificador de leche materna en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (*)
Fortificador de leche materna -Similac ®	I1000716E/ NAABLB	Abbott Laboratories SA	Caja de 50 sobres de polietileno de baja densidad de 0.9g c/uno.	S/ 185.44

(*) Obtenido de la tienda en línea de Pediasure Abbott Perú

(<https://comprar.pediasure.abbott/pe/fortificador-de-leche-materna-similac.html>). Fecha de acceso: 5 de enero de 2022.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad del FLM en neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1,500 gramos que reciben nutrición enteral.

III. METODOLOGÍA



Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad del FLM en neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1,500 gramos que reciben nutrición enteral. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la *World Health Organization* (WHO), la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), el Centers for Disease Control and Prevention (CDC), la Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), la New Zealand Guidelines Group (NZGG), la National Health and Medical Research Council (NHMRC), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) y el Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS). Finalmente, se realizó una búsqueda adicional en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.



Se incluyeron GPC con recomendaciones sobre el uso del FLM en neonatos MP y/o con MBPN, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) sobre el uso del FLM en estos pacientes; así como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones sistemáticas (RS), con o sin metaanálisis, que compararon el uso del FLM versus la FLP.

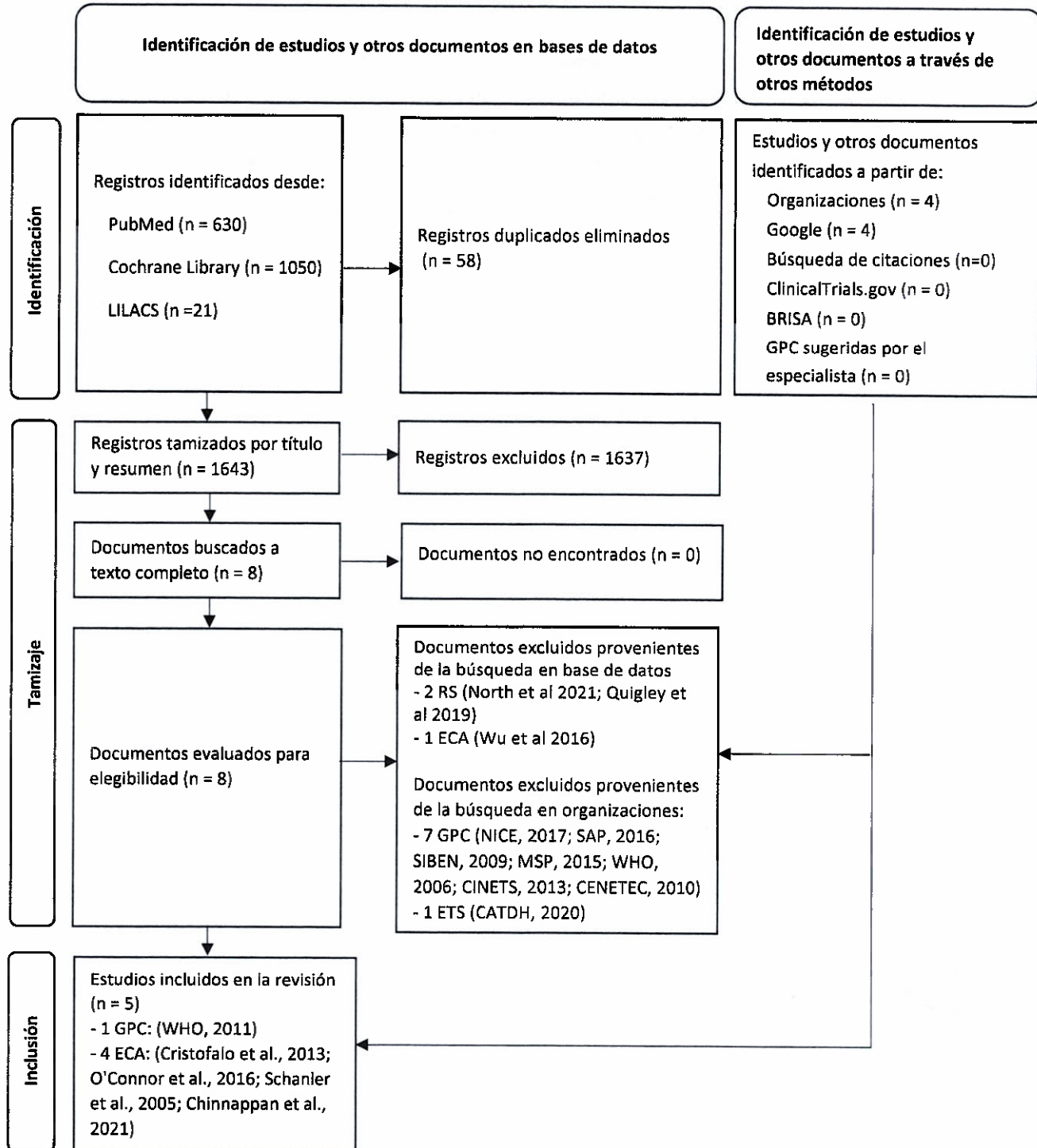
DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 002-DETS-IETSI-2022
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FORTIFICADOR DE LECHE MATERNA EN NEONATOS CON EDAD GESTACIONAL MENOR A 32 SEMANAS
Y/O PESO AL NACER MENOR DE 1,500 GRAMOS QUE RECIBEN NUTRICIÓN ENTERAL

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario y en la Figura 1.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de la bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnologías sanitarias; ECA: ensayo clínico aleatorizado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71 (Page et al. 2021).

Luego de la búsqueda bibliográfica, realizada hasta diciembre de 2021, se encontró una GPC publicada por la WHO que hace recomendaciones de alimentación para neonatos con bajo peso al nacer (BPN) o MBPN clínicamente estables, en países de ingresos bajos y medios (WHO, 2011b). Asimismo, se encontraron cuatro ECA (Chinnappan et al., 2021; Cristofalo et al., 2013; O'Connor et al., 2016; Schanler et al., 2005) que evaluaron el efecto de la alimentación con el FLM en los índices pondoestaturales, mortalidad, infecciones neonatales, enfermedad pulmonar, estancia hospitalaria y eventos adversos en neonatos con menos de 34 semanas de edad gestacional y/o con MBPN, comparado con la alimentación con la FLP. Cabe resaltar que, el estudio de Chinnappan (2021), es el único ECA, de los cuatro analizados para el presente dictamen preliminar, que usa como comparador a la leche materna fortificada con la FLP, que es la estrategia de fortificación que EsSalud usa dentro de su protocolo de nutrición enteral a los neonatos prematuros con MBPN. El resto de ECA usa como soporte nutricional de comparación la FLP disuelta en agua.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

- La GPC de la WHO (2011b) recomienda que los neonatos con BPN o con MBPN que son alimentados con leche de la propia madre o leche de donante, no necesitan recibir el FLM (calidad de la evidencia baja*). En esta recomendación, se exceptúa a los pacientes que, a pesar de recibir una alimentación adecuada con leche materna, no aumentan de peso. En estos casos, se sugiere el uso del FLM, preferentemente, basado en leche materna. Para elaborar esta recomendación, los autores de la GPC realizaron una RS con metaanálisis para comparar el efecto de la alimentación con leche materna fortificada vs. la leche materna no fortificada, en la mortalidad, morbilidad severa, neurodesarrollo y el estado antropométrico de los neonatos con BPN o MBPN. La GPC justificó su recomendación con base a que, en los resultados del metaanálisis, la única ventaja del uso del FLM, estuvo en el crecimiento a corto plazo de los neonatos. El resultado de crecimiento a corto plazo, es producto del análisis agrupado de 9 estudios que evaluaron este desenlace. Los otros resultados del metaanálisis mostraron que, el FLM, no genera beneficios adicionales en la prevención de mortalidad (análisis de 2 estudios), morbilidad (análisis de 6 estudios) y neurodesarrollo (análisis de 1 estudio). Asimismo, la GPC menciona que, los costos del FLM son significativos y pueden no estar justificados, por los pequeños beneficios observados tras el uso de esta intervención nutricional.
- El estudio de Chinnappan (2021), se trata de un ECA de no inferioridad y etiqueta abierta. Este ECA, comparó el efecto entre la fortificación de leche materna con

* Calidad de la evidencia baja: Aunque es probable que la intervención sea beneficiosa, no tenga efecto o sea perjudicial, no se puede estar seguro. La magnitud del efecto agrupado es incierta y es probable que cambie con nuevos estudios.

el FLM y la FLP en el soporte nutricional de neonatos con menos de 34 semanas de edad gestacional y con MBPN. El grupo que recibió el FLH, en promedio, tuvo 29.9 semanas de edad gestacional y su peso al nacer fue de 1.119 gramos; mientras que en el grupo que recibió la FLP, el promedio de edad gestacional fue de 30.5 semanas y el peso al nacer fue de 1,161 gramos. El margen de no inferioridad preespecificado, o delta, fue de 2 gramos en el aumento de peso por día, basado en un antecedente. Se menciona que, no hubo desviaciones al cumplimiento del protocolo, ningún cruce entre los grupos y que el análisis fue por intención de tratar. Los resultados de ganancia de peso por día muestran que, el IC 95 % se superpone a 1 y se encuentra completamente dentro de los márgenes establecidos en el delta; por lo tanto, el soporte alimenticio usando la FLP combinado en leche materna no es inferior al FLM combinado con leche materna, en la ganancia de peso por día (Diferencias de medias [DM]= 0.5 g/d, IC 95 %: -1.9 hasta 0.7; sin reporte del p valor). Asimismo, no hay diferencias en el aumento de talla y perímetro cefálico, mortalidad, enterocolitis necrotizante (ECN) de estado II o más, sepsis de inicio tardío, broncodisplasia pulmonar, ni en la estancia hospitalaria. Aunque se reporta que hay menor riesgo de intolerancia alimenticia (Riesgo relativo= 0.19, IC 95 %: 0.04 a 0.95, valor de p no reportado) con la intervención que incluye la FLP, comparado con el FLM. Cabe resaltar que se tuvo que complementar el soporte nutricional con gotas de hierro, calcio y fosfato, vitamina D3 y jarabe multivitamínico en el grupo que recibió FLP, y solo vitamina D3 en el grupo que recibió FLM para recibir la cantidad de micronutrientes recomendados; por lo que tanto, la alimentación, solo con FLP o FLM combinado con leche materna, sin complementar con micronutrientes, sería insuficiente para el soporte nutricional a estos pacientes.



- Los tres ECA restantes compararon el soporte nutricional con leche humana fortificada con el FLM vs la FLP disuelta en agua, en neonatos extremadamente prematuros (menos de 29 semanas de edad gestacional; Schanler 2005) o con MBPN (O'Connor 2016 & Cristofalo 2013). Los ECA son estudios multicéntricos (excepto Schanler 205), aleatorizados y doble ciego. Los ECA reportan que, las características basales de los neonatos, con respecto a la edad gestacional y peso al nacer fueron similares en sus grupos de comparación. De los tres ECA, el promedio de edad gestacional más bajo de los neonatos fue de 27 semanas (Schanler 2005) y el más alto de 27.8 semanas (O'Connor 2016); mientras que, el promedio de peso a nacer más bajo, de los neonatos, fue de 947 gramos (Schanler 2005) y el más alto fue de 996 gramos (Cristofalo 2013 y O'Connor 2016). Ninguno de los estudios encontró diferencias estadísticamente significativas en el uso del FLM, comparado con la FLP, en la prevención de mortalidad, sepsis, displasia broncopulmonar, estancia hospitalaria e intolerancia alimentaria. Por lo contrario, algunos ECA muestran que, el FLM usado para fortificar la leche de la propia madre es menos eficaz que la FLP disuelta en



agua, en el aumento de talla (DM= 0.40 cm, IC 95 %: 0.15 a 0.65, $p=0.002^{\dagger}$; Schanler 2005). También, el FLM usado para fortificar la leche de donante, es menos eficaz que la FLP disuelta en agua para el aumento de peso (DM=3.00 g, IC 95 %: 1.70 a 5.50, $p=0.001$; Schanler 2005) y talla (DM= 0.28 cm, IC 95 %: 0.14 a 0.42; $p=0.006$; Cristofalo 2013). La única ventaja del FLM en leche de donante sobre la FLP disuelta en agua, reportada en el estudio de O'Connor (2016), se dio en la reducción del riesgo de ECN de todos los estados (Riesgo absoluto= -7.1, IC 95 %: -12.5 a -1.8, $p=0.010$). Cabe resaltar que, en este estudio, los alimentos ya preparados fueron enviados por mensajería y no se mencionó, explícitamente las estrategias de prevención de contaminación durante su traslado. De esta manera, no se podría saber si la diferencia en ECN se debió a la eficacia del FLM o a las formas de almacenamiento, transporte o manipulación de los alimentos que pudieran contaminarlos. En ese sentido, es importante destacar que, los ECA de Cristofalo (2013) y Schanler (2005), no usaron este procedimiento y no encontraron diferencias en la ECN.

- Es importante mencionar que, en los ECA de Cristofalo (2013) y de O'Connor (2016) no mencionaron las características basales de las madres y del neonato más allá del peso al nacer y la edad gestacional; existiendo incertidumbre sobre la comparabilidad de los grupos. Por su parte, en el estudio de Schanler (2005), las características basales de los grupos de comparación (FLP vs. FLH) estuvieron desbalanceadas, habiendo madres más jóvenes, con menor ingreso económico, que visitan significativamente menos al paciente en el hospital y que tuvieron menor contacto piel con piel con el paciente, en el grupo que recibió la FLP, comparado con el grupo que recibió el FLM. Estas características de las madres, están asociadas al menor desarrollo pondoestatural o mayor riesgo de eventos adversos en neonatos prematuros (Liu et al., 2019); sin embargo, no se reportó diferencias a favor del FLM con respecto a estos desenlaces, comparado con la FLP. Todo lo contrario, la FLP fue más eficaz para el aumento de peso y talla que el FLH.
- De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) los cuatro ECA analizados muestran que, la adición del FLM a la leche materna, no ofrece beneficios adicionales en desenlaces relevantes como la mortalidad, sepsis, broncodisplasia pulmonar y estancia hospitalaria, comparado con el uso de la FLP, ii) asimismo, tres de cuatro ECA sugieren que, la FLP es más eficaz para el aumento de peso, talla o prevención de intolerancia alimenticia que el FLM, iii) solo uno de cuatro ECA identificó que el FLM podría ser más eficaz en la prevención de ECN que la FLP disuelta en agua; pero los otros tres ECA, incluyendo el ECA que usa la FLP para fortificar la leche materna, muestran que no existe diferencia en la prevención de ECN entre los dos productos, iv) la GPC





[†]Calculado por el equipo técnico del IETSI mediante el paquete estadístico STATA 14 usando la sintaxis = *ttesti* 88 1.0 1.0 70 0.6 0.4

de la OMS solo recomienda el uso del FLM en casos donde el neonato no aumenta de peso alimentado con leche materna; pero se menciona que los costos del FLM son significativos y pueden no estar justificados por los pequeños beneficios adicionales que ofrece, v) actualmente, en EsSalud se encuentra disponible la FLP que puede ser soporte nutricional de la población objetivo de la presente evaluación y que tiene una amplia experiencia de uso.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación no aprueba el uso de fortificador de leche materna en neonatos con edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso al nacer con menos de 1,500 gramos, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Agostoni, C., Buonocore, G., Carnielli, V. P., de Curtis, M., Darmaun, D., Decsi, T., Domellöf, M., Embleton, N. D., Fusch, C., Genzel-Boroviczeny, O., Goulet, O., Kalhan, S. C., Kolacek, S., Koletzko, B., Lapillonne, A., Mihatsch, W., Moreno, L., Neu, J., Poindexter, B., ... Ziegler, E. E. (2010). Enteral nutrient supply for preterm infants: commentary from the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Committee on Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 50(1), 85–91. <https://doi.org/10.1097/MPG.0B013E3181ADAEE0>
- Barfield, W. D. (2018). Public Health Implications of Very Preterm Birth. *Clinics in Perinatology*, 45(3), 565–577. <https://doi.org/10.1016/J.CLP.2018.05.007>
- Blencowe, H., Cousens, S., Chou, D., Oestergaard, M., Say, L., Moller, A. B., Kinney, M., & Lawn, J. (2013). Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*, 10 Suppl 1(Suppl 1). <https://doi.org/10.1186/1742-4755-10-S1-S2>
- Chinnappan, A., Sharma, A., Agarwal, R., Thukral, A., Deorari, A., & Sankar, M. J. (2021). Fortification of Breast Milk With Preterm Formula Powder vs Human Milk Fortifier in Preterm Neonates: A Randomized Noninferiority Trial. *JAMA Pediatrics*, 175(8), 790–796. <https://doi.org/10.1001/JAMAPEDIATRICS.2021.0678>
- Cristofalo, E. A., Schanler, R. J., Blanco, C. L., Sullivan, S., Trawoeger, R., Kiechl-Kohlendorfer, U., Dudell, G., Rechtman, D. J., Lee, M. L., Lucas, A., & Abrams, S. (2013). Randomized Trial of Exclusive Human Milk versus Preterm Formula Diets in Extremely Premature Infants BOV Bovine milk-based preterm formula HUM Human milk fortifier NEC Necrotizing enterocolitis. *The Journal of Pediatrics*, 163, 1592–1595.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.011>
- Fenton, T. R., Anderson, D., Groh-Wargo, S., Hoyos, A., Ehrenkranz, R. A., & Senterre, T. (2018). An Attempt to Standardize the Calculation of Growth Velocity of Preterm Infants-Evaluation of Practical Bedside Methods. *The Journal of Pediatrics*, 196, 77–83. <https://doi.org/10.1016/J.JPEDI.2017.10.005>
- Kemp, J. E., & Wenhold, F. A. M. (2016). Human milk fortification strategies for improved in-hospital growth of preterm infants. <http://Dx.DoI.Org/10.1080/16070658.2016.1217646>, 29(4), 157–164. <https://doi.org/10.1080/16070658.2016.1217646>
- 

- Liu, X., Luo, B., Peng, W., Xiong, F., Yang, F., & Wu, J. (2019). Factors affecting the catch-up growth of preterm infants after discharge in China: a multicenter study based on the health belief model. *Italian Journal of Pediatrics*, 45(1). <https://doi.org/10.1186/S13052-019-0674-2>
- Mathews, T. J., Macdorman, M. F., & Thoma, M. E. (2013). Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set Non-Hispanic black Total Non-Hispanic white Hispanic. *National Vital Statistics Reports*, 64(9).
- McNelis, K., Fu, T. T., & Poindexter, B. (2017). Nutrition for the Extremely Preterm Infant. *Clinics in Perinatology*, 44(2), 395–406. <https://doi.org/10.1016/J.CLP.2017.01.012>
- Mwaniki, M. K., Atieno, M., Lawn, J. E., & Newton, C. R. J. C. (2012). Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet (London, England)*, 379(9814), 445–452. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61577-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61577-8)
- O'Connor, D. L., Gibbins, S., Kiss, A., Bando, N., Brennan-Donnan, J., Ng, E., Campbell, D. M., Vaz, S., Fusch, C., Asztalos, E., Church, P., Kelly, E., Ly, L., Daneman, A., Unger, S., Nash, A., Wong, S., Jory, M., Rovet, J., ... Gibson-Stoliar, J. (2016). 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. *JAMA*, 316(18), 1897–1905. <https://doi.org/10.1001/JAMA.2016.16144>
- Schanler, R. J., Lau, C., Hurst, N. M., & Smith, E. O. B. (2005). Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics*, 116(2), 400–406. <https://doi.org/10.1542/PEDS.2004-1974>
- World Health Organization. (2011a). *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. www.who.int
- World Health Organization. (2011b). *Optimal feeding of low birth-weight infants in low-and middle-income countries*. WHO Press, Geneva.



VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 12 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (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]) AND (Infant, Low Birth Weight[Mesh] OR Infant, Premature[Mesh] OR Low Weight[tiab] OR Birth Weight[tiab] OR LBW[tiab] OR Very Low[tiab] OR Prematur*[tiab] OR Preterm*[tiab] OR Pre Term*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	630



Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 12 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 MeSH descriptor: [Milk, Human] explode all trees	1074
	#2 (Human NEAR/3 Milk*):ti,ab,kw	2505
	#3 (Maternal NEAR/3 Milk*):ti,ab,kw	331
	#4 (Breast NEAR/3 Milk*):ti,ab,kw	2878
	#5 (Breast NEAR/3 Feed*):ti,ab,kw	5743
	#6 Breastfeed*:ti,ab,kw	6375
	#7 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	11316
	#8 MeSH descriptor: [Food, Fortified] explode all trees	1483
	#9 Fortif*:ti,ab,kw	3451
	#10 Supplement*:ti,ab,kw	75839
	#11 Enrich*:ti,ab,kw	8563
	#12 #8 OR #9 OR #10 OR #11	83935
	#13 MeSH descriptor: [Infant, Low Birth Weight] explode all trees	2275
	#14 MeSH descriptor: [Infant, Premature] explode all trees	4027
	#15 (Low NEAR/1 Weight):ti,ab,kw	428
	#16 (Birth NEAR/1 Weight):ti,ab,kw	11264
	#17 LBW:ti,ab,kw	622
	#18 (Very NEAR/1 Low):ti,ab,kw	12337
	#19 Prematur*:ti,ab,kw	25238
	#20 Preterm*:ti,ab,kw	14773
	#21 (Pre-Term*):ti,ab,kw	367
	#22 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	45469
	#23 #7 AND #12 AND #22	1050



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 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 1,500 GRAMOS QUE RECIBEN NUTRICIÓN ENTERAL

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 12 de noviembre de 2021	Resultado
Estrategia	#1 (MH Milk, Human OR ((Human\$ OR Materna\$ OR Breast) AND (Milk\$ OR Leche OR Leite)) OR Amamenta\$ OR Breastfeed\$) AND (MH Food, Fortified OR Fortif\$ OR Supplement\$ OR Suplement\$ OR Enrich\$ OR Enriquecid\$) AND (MH Infant, Low Birth Weight OR MH Infant, Premature OR ((Low OR Birth OR Bajo) AND (Weight OR Peso)) OR LBW OR Prematur\$ OR Preterm\$ OR Pre-Term\$) [Words] and (PT Randomized Controlled Trial OR PT Controlled Clinical Trial OR MH Randomized Controlled Trials OR MH Random Allocation OR MH Double-Blind Method OR MH Single-Blind Method OR PT Clinical Trial OR MH Clinical Trials OR ((Clinical OR Clinico) AND (Ensayo OR Ensaio OR Trial)) OR ((Singl\$ OR Doubl\$ OR Trebl\$ OR Tripl\$) AND (Mask\$ OR Blind\$ OR Ciego OR Cego)) OR MH Placebos OR Placebo\$ OR Random\$ OR Aleatori\$ OR MH Research Design) AND NOT (MH Animals AND NOT MH Human) [Words]	21

