



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 012-DETS-IETSI-2024
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 (ACTUALIZACIÓN)**

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

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

Junio, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Lucy Jesus Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillan - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
5. Karen Estefany Neira Cruzado – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.
6. Akram Abdul Hernández Vásquez – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLINICOS

- Ofelia Haydee Leon Muñoz, médica neonatóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.
- Tania Patricia Solis Mezarino, médica neonatóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado.

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 1500 gramos que reciben nutrición enteral (actualización). Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 012- DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

El presente documento informa la actualización del 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 1500 gramos que reciben nutrición enteral”. El Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2022, publicado en enero del 2022, concluyó que, al momento de la evaluación, la evidencia analizada mostraba que el uso del fortificador de leche materna (FLM) no ofrecía beneficios clínicos adicionales comparado con el uso de fórmula láctea para prematuros (FLP) en neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1500 gramos que reciben nutrición enteral. La evidencia analizada en el dictamen provino de cuatro ensayos clínicos (ECA), de los cuales solo uno evaluó el uso de la FLP para fortificar la leche materna, que es la estrategia de fortificación que se emplea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de EsSalud para la nutrición enteral en neonatos prematuros. Los cuatro ECA analizados mostraron que la adición del FLM no ofrecía beneficios adicionales en desenlaces relevantes como mortalidad, sepsis, broncodisplasia pulmonar y estancia hospitalaria, comparado con el uso de la FLP.

Luego de dos años de publicado el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2022 y ante la posibilidad de nuevos estudios publicados sumado al contexto actual de dotación de recursos en EsSalud, se realizó una nueva revisión de la evidencia disponible sobre el uso del FLM en neonatos con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1500 gramos que reciben nutrición enteral. La pregunta PICO establecida en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2022, fue la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2022

Población	Neonato menor de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1500 gramos que recibe nutrición enteral ^(a)
Intervención	Fortificador de leche humana ^(b)
Comparador	Fórmula láctea para prematuros ^(c)

Desenlace	Índices pondoestaturales Mortalidad Infecciones neonatales Enfermedad hospitalaria 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

La edad gestacional, el peso al nacer y el sexo del neonato están directamente relacionados con la mortalidad infantil y sus componentes (mortalidad neonatal y postnatal) (Vilanova et al., 2019). Cuanto menor sea la edad gestacional y el peso al nacer del neonato, mayor será la probabilidad de muerte en el primer año de vida (Watkins et al., 2016). El riesgo de mortalidad y morbilidad aumenta con el grado de prematuridad, que se define de acuerdo con la edad gestacional. Así, el grupo de mayor riesgo son los infantes extremadamente prematuros (EP; edad gestacional < 28 semanas), seguidos de los infantes muy prematuros (MP; edad gestacional < 32 semanas) (Fernández de Gamarra-Oca et al., 2021; Saigal & Doyle, 2008; Teune et al., 2011). Asimismo, el riesgo de muerte aumenta mientras menor sea el peso al nacer del neonato. Algunos estudios informan que los neonatos con muy bajo peso al nacer (MBPN; peso al nacer < 1500 g) tienen 200 % mayor riesgo de muerte en el primer año de vida comparado con los neonatos con peso normal al nacer (Jana et al., 2023).

El tercer trimestre del embarazo es el periodo más crítico para crecimiento del cerebro y el desarrollo en humanos. Para los neonatos con MBPN, este desarrollo ocurre en la unidad de cuidados intensivos (UCI) (Belfort & Ehrenkranz, 2017; Stephens & Vohr, 2014). La inadecuada nutrición y/o el pobre crecimiento postnatal de los prematuros durante su estancia en UCI se han asociado con deficiencias neurocognitivas (Ehrenkranz et al., 2006; Lucas et al., 1998) y una pobre función renal (Bacchetta et al., 2009). En estos pacientes, un soporte nutricional adecuado y temprano es esencial para alcanzar las tasas apropiadas de ganancia de peso, que son aproximadamente el doble en los infantes prematuros en comparación con los neonatos a término (nacidos entre las 38 y 42 semanas); además, es crucial para evitar la falla en el crecimiento postnatal (Butte et al., 1984; Schanler et al., 1985).

El objetivo nutricional en los neonatos prematuros es lograr que sus tasas de crecimiento y de acumulación de nutrientes coincidan con las de los infantes de edad gestacional similar en el útero. Al mismo tiempo, es importante evitar las complicaciones que pueden surgir de las terapias nutricionales, como la intolerancia alimentaria o la enterocolitis necrotizante (Hair, 2024). Los requerimientos nutricionales de los neonatos prematuros no pueden ser cubiertos con la alimentación exclusiva de leche materna, ya que necesitan más proteínas, energía, ácidos grasos, minerales y micronutrientes en comparación con los recién nacidos sanos y a término. Por esta razón, los fortificadores de leche humana, también denominados fortificadores de leche materna, serían necesarios para reducir la morbimortalidad y mejorar el crecimiento (Parker, 2024). Actualmente, existe una variedad de fortificadores comerciales que varían en forma (polvo o líquido), contenido de macronutrientes, grado de hidrólisis de proteínas y su origen (bovino o humano) (Parker, 2024). En algunos países, en lugar del uso de un FLM se emplea la FLP para fortificar la leche materna. A pesar de que, tanto la FLM y la FLP se usan en adición a la leche materna, difieren en su composición y en la forma de preparación. Por ejemplo, la FLP, debido a su presentación comercial, requiere de un proceso de alicuotado en sobres pequeños para su posterior uso, este procedimiento requiere que dicha manipulación se realice en condiciones estériles para asegurar la inocuidad de este producto.

En el contexto de EsSalud, específicamente en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, para suplir las necesidades nutricionales de los neonatos MP y/o con MBPN se emplea la FLP como fortificador de leche materna o leche de donante¹. Sin embargo, los especialistas de EsSalud sugieren que, el uso de un FLM, podría ser una alternativa para la fortificación de leche materna o leche de donante. Los especialistas de EsSalud tomaron en cuenta que, actualmente, la fortificación de leche materna o leche de donante se encuentra restringida solo al Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, debido a que se requieren instalaciones, personal capacitado y recursos para mantener las condiciones de esterilidad e inocuidad durante todo el proceso de preparación de la FLP.

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 de “Fortificador de leche materna” en distintas marcas. El FLM no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud. Por otro lado, la FLP que se emplea en EsSalud como fortificante de leche materna o leche donada, cuenta con registro sanitario de alimentos otorgado por DIGESA, vigente hasta el 27/05/2026, bajo la denominación de “Fórmula láctea en polvo para lactantes prematuros y/o con bajo peso al nacer - Similac Neosure”.

¹ Leche humana almacenada en bancos que es donada por mujeres que actualmente están amamantando a sus propios bebés y tienen un suministro abundante de leche.

En la Tabla 2 se describen los registros sanitarios y se comparan los costos del uso del FLM y del FLP en EsSalud.

Tabla 2. Registro sanitario y costos del fortificador de leche materna y de la fórmula láctea para prematuros.

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (S/)	Costo por sobre/vial (S/)	Costo por día para un neonato (S/) [†]
Fortificador de leche materna – Similac®	I1000716E NAABLB	ABBOTT LABORAT ORIOS SA	Caja de 50 sobres de polietileno de baja densidad de 0.9 g	185.44 [‡]	3.70	29.6
Fortificador de leche materna acidificado con hierro para lactantes prematuros y/o bajo peso al nacer – Enfamil®	I1001511E NAMAJH	RB HEALTH PERU S.R.L.	Caja de 100 viales de polietileno de baja densidad de 5 ml cada uno.	1569.40 [‡]	15.69	125.55
			Caja de 25 sobres de aluminio conteniendo 4 viales de polietileno de baja densidad de 5 ml cada uno.	ND [¥]	ND [¥]	ND [¥]
			Caja de 2 a 24 sobres de aluminio conteniendo cada uno 4 viales de polietileno de baja densidad de 5 mL	ND [¥]	ND [¥]	ND [¥]
Polvo fortificador de leche materna acidificado con hierro para lactantes prematuros y/o bajo peso al nacer – Enfamil®	I1001510E NAMAJH	RB HEALTH PERU S.R.L.	Caja de 100 sobres de polietileno/papel/aluminio de 0.71 g	ND [¥]	ND [¥]	ND [¥]
Fórmula láctea en polvo para lactantes prematuros y/o con bajo peso al nacer – Similac Neosure®	I1000121E NAABLB	ABBOTT LABORAT ORIOS SA	Lata de aluminio de 370 g	16.65 [*]	1.95	15.6

[‡] Obtenido del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2022.

[‡] Obtenido de la página web <https://enfabebe.pe/products/enfamil-fortificador-de-leche-materna-liquido-100-viales>

^{*} Monto estimado a partir del precio que figura en el sistema informático SAP R/3-EsSalud, consultado el 29/04/2024, de S/ 0.050 por gramo de FLP, y considerando los costos de materiales, equipos, mano de obra, suministros e infraestructura necesarias para la preparación de la FLP como fortificador de leche materna o de leche donada.

[†] Considerando que un neonato requiere de 8 sobres/viales por día.

[¥] ND: No disponible

De esta manera, el objetivo de la presente actualización del Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2022 fue evaluar la nueva evidencia disponible sobre 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 1500 gramos que reciben nutrición enteral.

III. METODOLOGÍA

Con el objetivo de actualizar el 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 1500 gramos que reciben nutrición enteral”, se realizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS (Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud). Las búsquedas se limitaron a estudios publicados desde el 13 de noviembre del 2021 hasta la elaboración del presente dictamen.

Además, se realizó una búsqueda manual en Google, las páginas web pertenecientes a grupos internacionales y nacionales que realizan revisiones sistemáticas, evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, tales como la *World Health Organization (WHO)*, *The National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *The Canadian Drug Agency (CDA)*, Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Agency for Healthcare Research and Quality's (AHRQ)*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *New Zealand Guidelines Group (NZGG)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, y *Comissão nacional de incorporação de tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC)*, *Canadian Medical Association (CMA)*, *American College of Physicians (ACP): Clinical Practice Guidelines*, *American Society of Hematology (ASH)*, *Registered Nurses Association of Ontario (RNAO)* y la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual en las bases *The Guidelines International Network (GIN)* y el portal de la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del *National Institutes of Health (NIH)* para identificar ensayos clínicos en desarrollo o que aún no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección: guías de práctica clínica (GPC), evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con o sin metaanálisis (MA), y ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) de fase III.

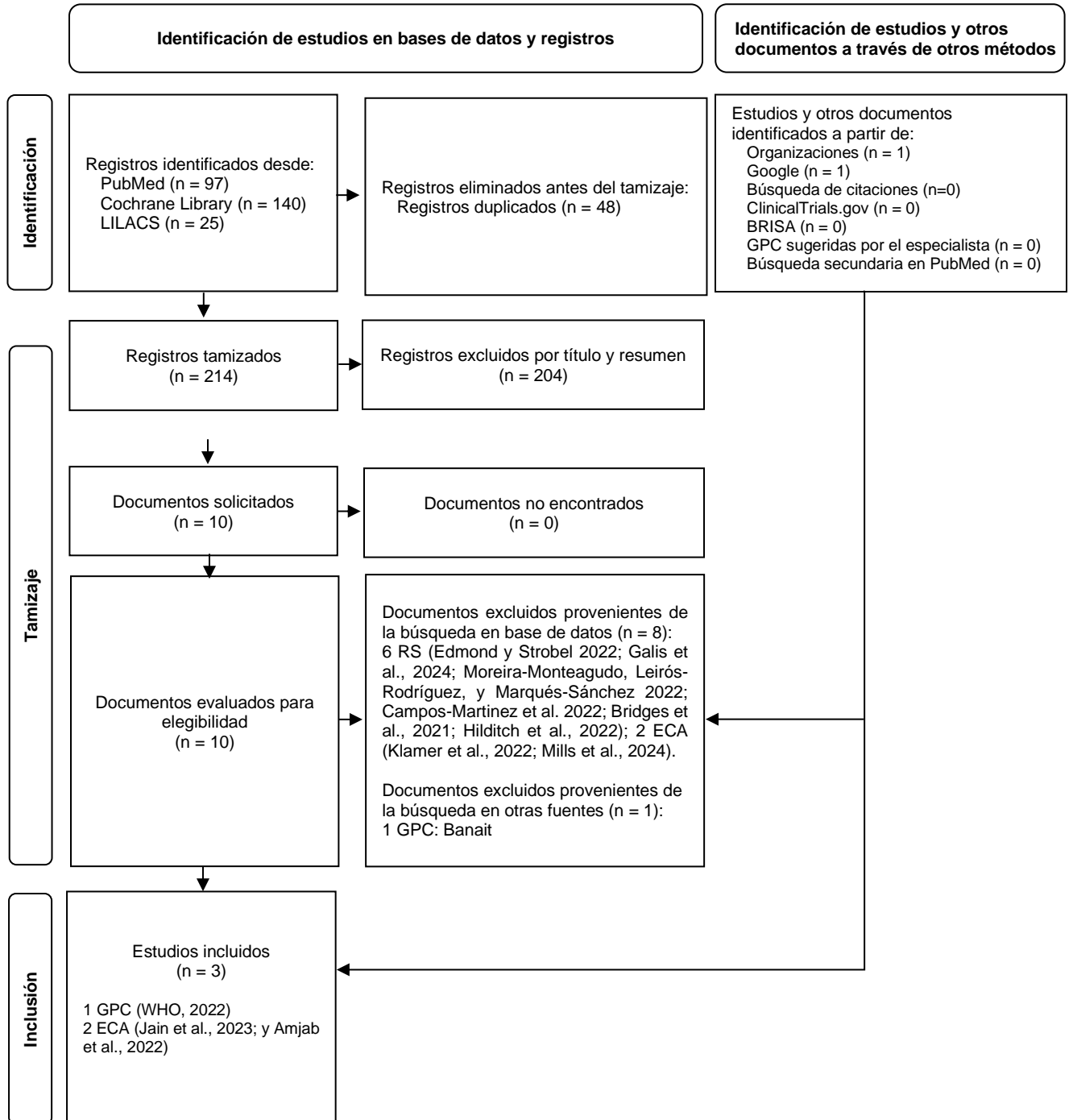
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se llevó a cabo en dos fases, primero dos evaluadores de manera independiente revisaron los títulos y resúmenes de las publicaciones para preseleccionar los estudios a incluir o los que requieran más información. Luego, en la segunda fase, uno de los evaluadores realizó la revisión a texto completo de los estudios preseleccionados para la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

El análisis crítico de los documentos incluidos en el presente dictamen se realizó tomando en cuenta los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II)* para las GPC y los siguientes instrumentos: *A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews 2 (AMSTAR-2)* para las RS, *Risk of Bias (RoB) de Cochrane* para los ECA y *Risk of Bias in Non-randomized Studies- of interventions (ROBINS-I)* para los estudios no aleatorizados. Además, se evaluaron las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ETS: evaluación de tecnología sanitaria; RS: revisión sistemática; 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; WHO: *World Health Organization*. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372: n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron una GPC elaborada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (WHO, 2022) y dos ECA que evaluaron el uso de FLM versus FLP en prematuros con MBPN (Amjad et al., 2022; Jain et al., 2023), que brindan evidencia directa para responder a la pregunta PICO del presente documento. No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de la OMS publicada en noviembre de 2022, señala que la fortificación de leche materna con multinutrientes no es recomendada rutinariamente para todos los infantes prematuros o infantes con bajo peso al nacer; pero puede ser considerada para los infantes MP (edad gestacional menor de 32 semanas) o en infantes con MBPN (menor de 1.5 kg) que son alimentados con leche materna o con leche humana donada (WHO, 2022). Esta recomendación es condicionada a la toma de decisiones compartidas con los padres, a los cuales se les debe informar sobre los beneficios y riesgos, y la necesidad de realizar más investigaciones. La recomendación se basó en una RS que evaluó el uso de leche humana fortificada con multinutrientes en comparación con leche humana no fortificada en infantes prematuros (edad gestacional menor de 37 semanas) y con bajo peso al nacer (peso al nacer menor de 2500 g), que brindó evidencia de certeza baja a moderada según la OMS (Brown et al., 2020). Los estudios analizados en dicha RS evaluaron en su mayoría infantes MP o infantes con MBPN. La OMS justificó su recomendación en los resultados de esta RS que, mostraron pequeños beneficios en el incremento del peso (diferencia de medias [DM] 1.76 g/kg/día, IC 95 %: 1.30 a 2.22; análisis agrupado de 14 estudios; evidencia de certeza baja), longitud (DM 0.11 cm/semana, IC 95 %: 0.08 a 0.15; análisis agrupado de 10 estudios; evidencia de certeza baja) y circunferencia de la cabeza (DM 0.06 cm/semana, IC 95 %: 0.03 a 0.08; análisis agrupado de 11 estudios; evidencia de certeza moderada).

Los otros desenlaces analizados en la RS, que fueron considerados críticos por la OMS, fueron mortalidad (riesgo relativo [RR] 2.33, IC 95 %: 0.16 a 34.76); análisis agrupado de 2 estudios; evidencia de certeza muy baja), enterocolitis necrotizante (EN) (RR 1.37, IC 95 % 0.72 a 2.63); análisis agrupado de 13 estudios; evidencia de certeza baja). Adicionalmente, la OMS tomó en consideración el desenlace crítico de neurodesarrollo, los resultados de la RS mostraron que el uso de FLM tendría un efecto pequeño o no efecto en el neurodesarrollo a los 18 meses de edad. Esta evidencia provino de un solo estudio que evaluó el índice de desarrollo mental (DM 2.20, IC 95 %: -3.35 a 7.75) y el índice de desarrollo psicomotor (DM 2.40, IC 95 %: -1.90 a 6.70), considerada evidencia de certeza moderada por la OMS. Por otro lado, se sugiere que se pueden considerar los fortificantes multicomponentes disponibles comercialmente formulados específicamente para bebés prematuros y que el inicio y duración de la fortificación deben ser basados en el juicio clínico.

El ECA de Jain et al, de etiqueta abierta, analizó 81 infantes con edad gestacional menor de 34 semanas y MBPN (menor de 1500 g) durante aproximadamente 1 año en una hospital de Nueva Delhi (Jain et al., 2023). Los infantes fueron aleatorizados en dos grupos: leche humana con FLM (n = 41) y leche humana con FLP en polvo (n = 40). Los autores indican que, se excluyeron 6 y 4 infantes en el grupo con FLM y en el grupo de FLP, respectivamente, debido a la pérdida del seguimiento. El desenlace primario de este ECA fue la ganancia de peso (g/kg/día) desde la aleatorización hasta que el infante alcance 1800 g, y los desenlaces secundarios fueron el incremento de la longitud (cm/semana), incremento de la circunferencia de la cabeza (cm), duración de la estancia hospitalaria (no se indican las unidades) y el desarrollo de comorbilidades (intolerancia alimentaria, sepsis y enterocolitis necrotizante). En total se analizaron los datos de 71 infantes, 35 en el grupo de FLM y 36 en el grupo de FLP. El promedio y desviación estándar (DE) de la edad gestacional fue de 29.97 ± 1.32 y 29.0 ± 1.3 ; y el peso al nacer fue de 1248.66 ± 133.17 y 1251 ± 131.54 en el grupo de FLM y en el grupo de FLP, respectivamente. Los resultados no mostraron diferencias estadísticas en los desenlaces de velocidad de ganancia de peso (17.83 ± 2.28 versus 18.0 ± 1.99 ; $p = 0.658$), el incremento de la longitud (1.07 ± 0.14 versus 1.07 ± 0.12 ; $p = 0.535$), ni en el crecimiento de la circunferencia de la cabeza (0.97 ± 0.13 versus 1.0 ± 0.12 ; $p = 0.309$) entre los grupos de FLM y FLP. De igual forma, los autores indican que, no se observó diferencia estadística en la incidencia de intolerancia alimentaria y que hubo un caso de EN que fue excluido del estudio.

El ECA de Jain et al., presenta limitaciones que generan incertidumbre sobre la validez de sus resultados. En el análisis crítico realizado con la herramienta RoB de Cochrane, se determinó que el riesgo de sesgo de selección y de realización es alto. Esto debido al diseño de etiqueta abierta, es decir que, los evaluadores conocían que intervención se les administraba a los neonatos prematuros, lo que puede ocasionar diferencias en la medición de los desenlaces analizados en el ECA. El riesgo de sesgo de notificación fue alto, debido a que los autores del ECA no detallan los resultados de los desenlaces preestablecidos de intolerancia alimentaria, estancia hospitalaria ni sepsis. Adicionalmente, se advierte que, los autores no realizaron un cálculo de tamaño de muestra; por lo que, las no diferencias reportadas para los desenlaces analizados podrían deberse a la falta de poder estadístico. De esta manera, los resultados del ECA de Jain et al sugieren que no hay diferencias entre el efecto del FLM y la FLP en desenlaces como la ganancia de peso, el incremento de la longitud, incremento de la circunferencia de la cabeza, y duración de la estancia hospitalaria; no obstante, debido a las limitaciones del estudio, la validez de estos resultados es limitada.

El ECA de Amjad et al., doble ciego, analizó 96 infantes prematuros con edad gestacional menor o igual a 34 semanas y MBPN (menor de 1500 g) que se encontraban en la unidad de UCI neonatal en Multan, Pakistán, durante aproximadamente 18 meses (Amjad et al.,

2022). Los neonatos fueron aleatorizados en tres grupos: leche humana más FLM (n = 32), leche humana más FLP (n = 32), y leche humana más aceite de oliva (n = 32). En la publicación, se detalla que los investigadores fueron cegados, y que la preparación y la aplicación de las intervenciones estuvo a cargo de las enfermeras de la UCI. Dentro de los desenlaces analizados en este ECA, que fueron de interés para el presente dictamen, se encuentran la ganancia diaria de peso, intolerancia alimentaria, incremento semanal de la circunferencia de la cabeza, aumento de la longitud, sepsis y estancia hospitalaria; los autores no indican cuál fue el desenlace principal del estudio. Dentro de las características basales, se reporta que el promedio y la DE del peso al nacer (g) fue 1228.28 ± 43.29 versus 1227.62 ± 35.54 , en los grupos de FLM y de FLP, respectivamente. Los resultados no mostraron diferencias significativas entre el grupo de FLM y en el grupo de FLP, en la ganancia de peso (g/día) [25.64 ± 1.92 versus 26.56 ± 2.2 ; $p = 0.079^2$], la ganancia de longitud (cm/semana) [1.04 ± 0.73 versus 1.20 ± 0.99 ; $p = 0.464^3$], el aumento de la circunferencia de la cabeza (cm/semana) [1.41 ± 0.72 versus 1.20 ± 1.0 ; $p = 0.339^4$], y la estancia hospitalaria (días) [30.80 ± 2.26 versus 30.74 ± 2.03 ; $p = 0.911^5$]. No se observaron diferencias en la incidencia de sepsis (9.4 % [3/32] versus 9.4 % [3/32]; $p = 1.00^6$) y de intolerancia alimentaria (6.3 % [2/32] versus 12.5 % [4/32]; $p = 0.391^7$) entre los grupos de FLM y FLP.

En el análisis crítico del ECA de Amjad et al., con la herramienta RoB se identificaron limitaciones que afectan la confiabilidad de los resultados. El riesgo de sesgo de selección y de realización es poco claro, porque no se brindan detalles sobre el proceso de aleatorización ni cómo se mantuvo el cegamiento durante el periodo de estudio. Adicionalmente, a pesar de que los autores indican que usaron un estudio como referencia para estimar el tamaño de muestra, no se detallan los valores estimados ni el poder estadístico alcanzado con los 3 grupos de los 96 infantes que fueron analizados. Así, los resultados del ECA de Amjad et al., al igual que el ECA de Jain et al., sugiere que no existen diferencias entre la FLM y el FLP en términos de la ganancia diaria de peso, intolerancia alimentaria, incremento semanal de la circunferencia de la cabeza, aumento de la longitud, sepsis y estancia hospitalaria. Sin embargo, debido a las limitaciones de este ECA la validez de los resultados también es limitada.

En el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 002-DETS-IETSI-2022, se incluyó la versión previa de la GPC de la OMS (WHO, 2011) y cuatro ECA (Chinnappan et al., 2021; Cristofalo et al., 2013; O'Connor et al., 2016; Schanler et al.,

² Hallado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 32 25.64 1.92 32 26.56 2.2`

³ Hallado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 32 1.04 0.73 32 1.20 0.99`

⁴ Hallado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 32 1.41 0.72 32 1.20 1.0`

⁵ Hallado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 32 30.80 2.26 32 30.74 2.03`

⁶ Hallado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `tabi 3 3 \ 29 29, chi2`

⁷ Hallado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `tabi 2 4 \ 30 28, chi2`

2005). En la versión del 2011 de la GPC de la OMS se recomendó que en infantes con MBPN que no ganan peso a pesar de recibir leche materna deben recibir FLM, preferentemente basados en leche humana, recomendación débil, basada en evidencia de calidad muy baja a baja para los beneficios en desenlaces críticos y en costos elevados. En la versión más reciente de la GPC de la OMS (WHO, 2022), previamente descrita en el presente documento, se mantiene la recomendación de uso de FLM en infantes con MBPN de la versión del 2011; pero se añade al grupo de infantes con edad gestacional menor de 32 semanas, ambos grupos de interés para el presente dictamen. En relación con los ECA analizados en el dictamen precedente, de los cuatro, solo el ECA de etiqueta abierta de Chinnappan et al. comparó el uso de FLM versus FLP como fortificación de leche materna en 123 neonatos con edad gestacional < 34 semanas y MBPN, el resto de ECA evaluaron el FLM y FLP disueltos en agua. El ECA de Chinnappan et al. no mostró diferencias estadísticamente significativas en desenlaces relevantes como la mortalidad, sepsis, broncodisplasia pulmonar y estancia hospitalaria, ni en el aumento de talla, perímetro cefálico, y ECN entre el uso de FLM versus FLP. En contraste, los resultados de este ECA sugirieron que la FLP podría ser más eficaz en la prevención de intolerancia alimentaria que el FLM [0.19; IC 95 %: 0.04 a 0.95] (Chinnappan et al., 2021); sin embargo, el intervalo de confianza es amplio y cercano a 1, lo cual muestra imprecisión y disminuye la confianza en este resultado: Además, el diseño de etiqueta abierta del estudio (donde los evaluadores conocían la intervención) aumenta el riesgo de sesgo de medición. Esto último es relevante debido a que, en el ECA de Chinnappan et al. la intolerancia alimentaria fue definida por la presencia de dos o más de los siguientes parámetros: más de un vómito de color amarillo o verde/sangre o sangre alterada, color bilioso/sangre fresca/sangre alterada del aspirado de alimentación previa, volumen del aspirado previo a la alimentación mayor del 50 %, y un aumento mayor de 2 cm en la circunferencia abdominal en 24 horas; todos estos parámetros que incluyen aspectos subjetivos como el color, fueron evaluados por los investigadores no cegados. De esta manera, los resultados del ECA de Chinnappan et al. se condicen con los reportados en los ECA de Jain et al. y Amja et al., analizados en el presente dictamen, y no sugieren que haya diferencias en el efecto de la FLM versus FLP en neonatos con edad gestacional < 32 semanas y/o MBPN. Por otro lado, las médicas especialistas en neonatología consultadas refieren que la población que sí obtendría un beneficio del FLM son los neonatos menores de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1500 gramos que reciben nutrición enteral con restricción de aporte de hídrico y/o malnutrición post natal, sin embargo, en el análisis realizado no se ha identificado documentos que estudien a esa población en específico.

En cuanto al comparador del presente dictamen, en EsSalud, el uso de la FLP como fortificador de leche materna o leche de donante para suplir las necesidades nutricionales de neonatos MP y/o con MBPN, no está disponible en todos los Hospitales de EsSalud que atienden a estos neonatos. Esto debido a que la preparación de la FLP para prematuros

que reciben nutrición enteral es un proceso complejo y requiere una serie de condiciones, que se describen a continuación: 1) uso de instalaciones con equipos biomédicos que aseguren la esterilidad del producto, como cabinas de flujo laminar, balanza de precisión, máquinas de empaquetado al vacío 2) personal entrenado que asegure la ausencia de contaminación microbiana en cada etapa del proceso, y 3) materiales (i.e. guantes, mascarilla) y reactivos (i.e. amonio cuaternario, lejía) que permitan mantener la bioseguridad e inocuidad de los ambientes y de la FLP. Estos requerimientos dificultan que la preparación y el uso de la FLP se estandarice en todos los hospitales de EsSalud. Sumado a esto, los especialistas de EsSalud señalan que, a pesar de que la preparación de la FLP solo se realiza en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, las condiciones no siempre son óptimas, debido a las dificultades para la reposición de equipos necesarios para asegurar la esterilidad de la FLP. Por esta razón, los especialistas de EsSalud sugieren que, el uso de un FLM comercial, podría ser una alternativa más viable y fácil de implementar para la fortificación de leche materna o leche de donante a nivel de EsSalud. Esta alternativa no solo simplificaría el proceso, sino que también garantizaría la seguridad y calidad nutricional necesarias para los neonatos con MP y/o con MBPN, y permitiría aumentar la accesibilidad al uso de un fortificador en centros de salud fuera de Lima, para cubrir las necesidades nutricionales de una mayor cantidad de infantes con edad gestacional < 32 semanas y/o MBPN.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) la nueva evidencia analizada, proveniente de dos ECA, muestra que la adición del FLM a la leche materna ofrece beneficios similares a la adición de la FLP, en términos de la estancia hospitalaria, sepsis, intolerancia alimentaria, incremento de peso, incremento de la altura e incremento de la circunferencia de la cabeza; ii) la GPC de la OMS recomienda el uso de FLM en neonatos MP (edad gestacional menor de 32 semanas) o en infantes con MBPN (menor de 1.5 kg) que son alimentados con leche materna o con leche humana donada; iii) En EsSalud la preparación y uso de la FLP para prematuros que reciben nutrición enteral requiere de instalaciones especializadas, personal capacitado, equipos y materiales, que aseguren la esterilidad de la FLP, por lo cual, actualmente, el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins es el único hospital de la red de EsSalud con la capacidad de emplear la FLP como fortificador de leche materna o leche de donante; iv) existe la necesidad de contar con un fortificador de leche materna o de donante aplicable a contextos donde las condiciones de preparación y esterilidad necesarias no sean una limitante para su uso. Así, el uso de FLM podría considerarse como una alternativa para la fortificación de leche materna o de donante, mejorando el acceso a una nutrición suplementada en toda la población asegurada de prematuros menor de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1500 g, sin distinción entre los centros en donde las condiciones de esterilidad de la preparación de la FLP dificulten su adopción.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso del 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, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Amjad, A., Rehman, A., Hussain, A., Shakir, W., Nadeem, A., & Fatima, N. (2022). Effect of Fortified Human Milk on the Growth Parameters of Babies With Very Low Birth Weight. *Cureus*, *14*(3), e22889. <https://doi.org/10.7759/cureus.22889>
- Bacchetta, J., Harambat, J., Dubourg, L., Guy, B., Liutkus, A., Canterino, I., Kassai, B., Putet, G., & Cochat, P. (2009). Both extrauterine and intrauterine growth restriction impair renal function in children born very preterm. *Kidney International*, *76*(4), 445-452. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.201>
- Belfort, M. B., & Ehrenkranz, R. A. (2017). Neurodevelopmental outcomes and nutritional strategies in very low birth weight infants. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, *22*(1), 42-48. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.09.001>
- Brown, J. V. E., Lin, L., Embleton, N. D., Harding, J. E., & McGuire, W. (2020). Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *6*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000343.pub4>
- Butte, N. F., Garza, C., Smith, E. O., & Nichols, B. L. (1984). Human milk intake and growth in exclusively breast-fed infants. *The Journal of Pediatrics*, *104*(2), 187-195. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(84\)80990-7](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(84)80990-7)
- 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), 1. <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. *The Journal of Pediatrics*, *163*(6), 1592-1595.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.07.011>
- Ehrenkranz, R. A., Dusick, A. M., Vohr, B. R., Wright, L. L., Wrage, L. A., Poole, W. K., & for the National Institutes of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. (2006). Growth in the Neonatal Intensive Care Unit Influences

- Neurodevelopmental and Growth Outcomes of Extremely Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*, 117(4), 1253-1261. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1368>
- Fernández de Gamarra-Oca, L., Ojeda, N., Gómez-Gastiasoro, A., Peña, J., Ibarretxe-Bilbao, N., García-Guerrero, M. A., Loureiro, B., & Zubiaurre-Elorza, L. (2021). Long-Term Neurodevelopmental Outcomes after Moderate and Late Preterm Birth: A Systematic Review. *The Journal of Pediatrics*, 237, 168-176.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.06.004>
- Hair, A. B. (2024). *Approach to enteral nutrition in the premature infant—UpToDate*.
- Jain, K. S., Dhakad, V., Kochher, G. S., & Jain, S. (2023). *EFFECT OF FORTIFICATION OF HUMAN MILK WITH HMF VERSUS INFANT FORMULA POWDER ON THE GROWTH OF VLBW BABIES | Cochrane Library*. <https://doi.org/10.47009/jamp.2023.5.3.191>
- Jana, A., Saha, U. R., Reshmi, R. S., & Muhammad, T. (2023). Relationship between low birth weight and infant mortality: Evidence from National Family Health Survey 2019-21, India. *Archives of Public Health*, 81(1), 28. <https://doi.org/10.1186/s13690-023-01037-y>
- Lucas, A., Morley, R., & Cole, T. J. (1998). Randomised trial of early diet in preterm babies and later intelligence quotient. *BMJ*, 317(7171), 1481-1487. <https://doi.org/10.1136/bmj.317.7171.1481>
- 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., & for the GTA DoMINO Feeding Group. (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>
- Parker, M. G. (2024). *Human milk feeding and fortification of human milk for premature infants -UpToDate*.
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet (London, England)*, 371(9608), 261-269. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60136-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60136-1)
- Schanler, R. J., Garza, C., & Nichols, B. L. (1985). Fortified mothers' milk for very low birth weight infants: Results of growth and nutrient balance studies. *The Journal of Pediatrics*, 107(3), 437-445. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(85\)80531-x](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(85)80531-x)
- Schanler, R. J., Lau, C., Hurst, N. M., & Smith, E. O. (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>
- Stephens, B. E., & Vohr, B. R. (2014). Protein Intake and Neurodevelopmental Outcomes. *Clinics in Perinatology*, 41(2), 323-329. <https://doi.org/10.1016/j.clp.2014.02.005>
- Teune, M. J., Bakhuizen, S., Gyamfi Bannerman, C., Opmeer, B. C., van Kaam, A. H., van Wassenaer, A. G., Morris, J. M., & Mol, B. W. J. (2011). A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 205(4), 374.e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.07.015>
- Vilanova, C. S., Hirakata, V. N., de Souza Buriol, V. C., Nunes, M., Goldani, M. Z., & da

- Silva, C. H. (2019). The relationship between the different low birth weight strata of newborns with infant mortality and the influence of the main health determinants in the extreme south of Brazil. *Population Health Metrics*, 17(1), 15. <https://doi.org/10.1186/s12963-019-0195-7>
- Watkins, W. J., Kotecha, S. J., & Kotecha, S. (2016). All-Cause Mortality of Low Birthweight Infants in Infancy, Childhood, and Adolescence: Population Study of England and Wales. *PLOS Medicine*, 13(5), e1002018. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002018>
- WHO. (2011). *Guidelines on Optimal feeding of low birthweight infants in low-and middle-income countries*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262>
- WHO. (2022). *WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant*. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240058262>

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir el fortificador de leche materna, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos que deberán ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnostico/ condición de salud	Neonato menor de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1500 gramos que recibe nutrición enteral con restricción de aporte hídrico [€] y/o malnutrición post natal.
Grupo etario	Lactante
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	3 meses como máximo
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento**	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: 1. Neonato menor de 32 semanas y/o peso al nacer menor de 1500 gramos, y 2. Nutrición enteral con restricción de aporte de hídrico [€] y/o malnutrición post natal
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N°07	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. - Índices pondoestaturales. - Enfermedad metabólica ósea del prematuro de corresponder. - Infecciones neonatales, de corresponder. - Enterocolitis necrotizante, de corresponder. - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM [∂]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia***, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	- Negativa de uso por parte de los padres o apoderado. - Falla de tratamiento: ausencia de mejoría del estado nutricional después de 1 mes de tratamiento. - Reacción adversa. - Contraindicación según información de la etiqueta del producto.

*El médico tratante debe pertenecer a la especialidad de neonatología o pediatra de la UCI neonatal

[€]menos de 165 ml/kg/día

**El solicitante se responsabiliza de la veracidad de la información; dicha información puede ser verificable en la historia clínica digital o física.

[∂]RAM: reacción adversa a medicamentos.

*** Según lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud".

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Fecha de búsqueda: 15 de abril de 2024		Resultado
#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])) Filters: from 2021/11/12 - 3000/12/12	97

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Fecha de búsqueda: 15 de abril de 2024		Resultado
#1	MH Milk, Human	235
#2	(Human NEAR/3 Milk*):ti,ab,kw	3082
#3	(Maternal NEAR/3 Milk*):ti,ab,kw	388
#4	(Breast NEAR/3 Milk*):ti,ab,kw	3469
#5	(Breast NEAR/3 Feed*):ti,ab,kw	7010
#6	Breastfeed*:ti,ab,kw	8099
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	14096
#8	MH Food, Fortified	80
#9	Fortif*:ti,ab,kw	3978
#10	Supplement*:ti,ab,kw	88123
#11	Enrich*:ti,ab,kw	10555
#12	#8 OR #9 OR #10 OR #11	98133
#13	MH Infant, Low Birth Weight	440
#14	MH Infant, Premature	378
#15	(Low NEAR/1 Weight):ti,ab,kw	523
#16	(Birth NEAR/1 Weight):ti,ab,kw	13231
#17	LBW:ti,ab,kw	718
#18	(Very NEAR/1 Low):ti,ab,kw	14045
#19	Prematur*:ti,ab,kw	29304
#20	Preterm*:ti,ab,kw	17439
#21	(Pre-Term*):ti,ab,kw	406

#22	#13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	52625
#23	#7 AND #12 AND #22 with Publication Year from 2022 to 2024, with Cochrane Library publication date Between Nov 2021 and Apr 2024, in Trials	140

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Fecha de búsqueda: 15 de abril de 2024		Resultado
#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*) 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 (db:("LILACS"))	25