GOBIERNO DE EL SALVADOR

MINISTERIO DE SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN LA EVIDENCIA SOBRE INTERVENCIONES DE PREVENCIÓN, PROMOCIÓN, CUIDADO DE LAS COMPLICACIONES Y APOYO A LAS FAMILIAS DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS O CON BAJO PESO AL NACER

Versión completa
Octubre de 2023

GOBIERNO DE EL SALVADOR

MINISTERIO DE SALUD

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA BASADA EN LA EVIDENCIA SOBRE INTERVENCIONES DE PREVENCIÓN, PROMOCIÓN, CUIDADO DE LAS COMPLICACIONES Y APOYO A LAS FAMILIAS DE LOS RECIÉN NACIDOS PREMATUROS O CON BAJO PESO AL NACER

Versión completa
Octubre de 2023



Índice

- Acrónimos y abreviaturas 6
- Glosario 7
- Presentación 9
- Grupo desarrollador 10
- Introducción 12
- Objetivos y población 14
- Alcance y usuarios 14
- Ámbito asistencial y lugar de aplicación 15
- Cómo usar esta guía 15
- Preguntas 16

Metodología 24

- Recomendaciones 29
- Indicadores 94
- Flujogramas 95
- Referencias 99
- Anexos 106

ANEXO 1. Resumen del análsis de los conflictos de intereses 106
ANEXO 2. Evaluación de la calidad de la guía 108
ANEXO 3. Preguntas pico 109
ANEXO 4. Estrategia de búsqueda 124
ANEXO 5. Estudios incluidos 128
ANEXO 6. Resumen de los estudos 260
ANEXO 7. Tablas GRADE 275
ANEXO 8. Tablas EtD 329

Acrónimos y abreviaturas

BPN	Bajo peso al nacer
BLH	Bancos de leche humana
BPN	Bajo peso al nacer
BSID	Bayley Scales of Infant and Toddler Development (edición indicada como BSID-II o BSID-III)
CERQual	Confianza en la evidencia de las revisiones de la investigación cualitativa
CPAP	Presión positiva continua en la vía aérea
CRLH	Centros recolectores de leche humana
DBP	Displasia broncopulmonar
DECIDE	Desarrollar y evaluar estrategias de comunicación para apoyar decisiones informadas y prácticas basadas en evidencia.
DE	Desviación Estándar
DME	Diferencia de medias estandarizadas
DM	Desviación media
EBPN	Extremo bajo peso al nacer
EC	Estrategia canguro
ECA	Ensayo controlado aleatorizado
EPM	Edad posmenstrual
FC	Frecuencia cardíaca
FR	Frecuencia respiratoria
FUM	Fecha de la última menstruación
GDG	Grupo desarrollador de guías
GRADE	Calificación de Recomendaciones Evaluación, Desarrollo y Evaluación
IC	Intervalo de confianza
IDM	Índice de desarrollo mental
IDP	índice de desarrollo psicomotor
IFD	Infant Flow Driver
IV	Intravenoso
LME	Lactancia materna exclusiva
MBPN	Muy bajo peso al nacer
MMC	Método de madre canguro
OMS	Organización Mundial de la Salud
OR	Razón de probabilidades
PBP	Punto de buena práctica
PEG	Pequeño para la edad gestacional
Rc	Recomendación clave
RIC	Rango intercuartílico
RN	Recién nacido
RR	Riesgo relativo
RS	Revisión sistemática
SNIS	Sistema Nacional Integrado de Salud
SOG	Sonda orogástrica
UCIN	Unidad de cuidados intensivos neonatales
UI	Unidades Internacionales
VO	Vía oral

Glosario

Bancos de leche humana (BLH): centros especializados obligatoriamente vinculados a un hospital materno o infantil que es responsable de: el fomento, protección y apoyo a la lactancia materna; realizar actividades de recolección, procesamiento y control de calidad de la leche humana donada, la cual una vez pasteurizada, será distribuida a los recién nacidos beneficiarios; asegurar los medios y el apoyo necesario para la extracción de leche a las madres de niñas y niños internados que no puedan alimentarse directamente del pecho materno; orientar y capacitar nuevos recursos humanos; desarrollar investigación científica en temas relacionados a la lactancia materna; brindar consultoría técnica y garantizar el funcionamiento de un laboratorio acreditado por el Ministerio de Salud.

Bajo peso al nacer (BPN): puntuación de peso para la edad inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la mediana de los estándares de crecimiento infantil de la OMS.

Centros recolectores de leche humana (CRLH): son espacios físicos creados para recolectar leche humana donada por mujeres altruistas, vinculados técnicamente a un banco de leche humana del Sistema Nacional Integrado de Salud y que además fomenta, protege y apoya la lactancia materna. Pueden ubicarse en centros de salud de primero, segundo o tercer nivel de atención, clínicas empresariales, instituciones gubernamentales o no, entre otros.

Contacto piel a piel: consiste en colocar al recién nacido desnudo, sobre el abdomen y tórax desnudo de la madre inmediatamente al nacer y durante las primeras tres horas de vida.

Desnutrición: puntuación de peso para la talla inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la mediana de los estándares de crecimiento infantil de la OMS.

Edad cronológica (o posnatal): edad desde el nacimiento (por ejemplo, un bebé nacido hace 10 semanas a las 32 semanas de gestación tiene 10 semanas de edad / edad cronológica / edad posnatal).

Edad corregida: edad cronológica menos el número de semanas o meses nacidos prematuramente (definiendo término definido como 40 semanas, para fines de cálculo) (por ejemplo, un bebé nacido a las 32 semanas de gestación, que tiene 10 semanas de edad cronológica, tiene solo 2 semanas en edad corregida).

Edad posmenstrual (EPM): la edad de un bebé o feto cuando se cuenta desde el primer día de la FUM de la madre antes del embarazo (por ejemplo, un bebé que nació a las 32 semanas de gestación, que tiene 10 semanas de edad cronológica, tiene 42 semanas de Edad posmenstrual).

Estándares de crecimiento infantil por peso de la OMS

Bajo peso al nacer (BPN): peso al nacer inferior a 2,5 kg.

Muy bajo peso al nacer (MBPN): muy bajo peso al nacer, peso al nacer inferior a 1,5 kg.

Extremadamente bajo peso al nacer (EBPN): peso al nacer inferior a 1 kg.

Lactancia materna exclusiva (LME): alimentación del lactante a base de leche materna, sin incluir ningún otro alimento o líquido. La lactancia materna exclusiva debe iniciarse desde el nacimiento hasta que el niño cumpla los seis meses de edad.

Leche materna: tejido vivo y cambiante de consistencia liquida secretada por la glándula mamaria de la mujer, y que para los niños de cero a seis meses llena todos los requerimientos nutricionales, enzimáticos, inmunológicos y emocionales que le aseguran un óptimo crecimiento y desarrollo.

Método Canguro: es la atención a niñas y niños prematuros o de bajo peso al nacer manteniéndoles en contacto piel a piel con su madre o acompañante; constituye un método sencillo y eficaz que proporciona bienestar tanto a los bebés como a sus madres, favoreciendo la lactancia materna, paternidad activa, vínculo afectivo y potenciando el neurodesarrollo del recién nacido.

Muy prematuro: antes de las 32 0/7 semanas de gestación nacido

Postérmino: nacido a las 42 0/7 o más semanas de gestación.

Prematuro: nacido antes de las 37 0/7 semanas de gestación.

Puntaje Z: Permite cuantificar el déficit o el exceso de estatura, peso o cualquier medición antropométrica cuando los valores se encuentran por fuera de los percentiles extremos (3-97) de las tablas de referencia utilizadas.

Punto de buena práctica: sugerencia clínica realizada por consenso de expertos, información obtenida de la búsqueda sistemática fue deficiente, con muy baja calidad de la evidencia o inexistente, por lo tanto, no se gradúa, con la finalidad de ayudar a los profesionales de la salud a tomar decisiones sobre la atención a la salud.

Recomendación: acción desarrollada de forma sistemática, con base en la mejor evidencia disponible y la experiencia clínica adaptadas al contexto local, para orientar a los profesionales de la salud en la toma de decisiones en circunstancias clínicas específicas.

Recomendación clave (Rc): recomendación para el proceso de implementación que podría generar el mayor impacto en la variación de la práctica clínica o en el uso eficiente de los recursos en salud.

Recién Nacido de término: nacido a las 37 0/7 – 41 6/7 semanas de gestación (es decir, desde el último período menstrual de la madre [FUM]).

Retardo del crecimiento: puntuación z de la talla para la edad inferior a dos desviaciones estándar por debajo de la mediana de los estándares de crecimiento infantil de la OMS.

Sucedáneos de la leche materna: todo alimento comercializado o de otro modo presentado como sustitutivo parcial o total de la leche materna, sea o no adecuado para ese fin incluyendo las fórmulas infantiles, fórmulas especiales, fórmulas de crecimiento y seguimiento u otros productos de origen lácteo, alimentos y bebidas, incluida el agua. Las regulaciones y prohibiciones previstas en la presente Ley para los sucedáneos de la leche materna se entenderán aplicables, en lo pertinente a los biberones, pachas y chupetes..

Presentación

El Instituto Nacional de Salud (INS), coordinó la elaboración de la presente guía de práctica clínica, con apoyo de un equipo multidisciplinario del Sistema Nacional Integrado de Salud (SNIS) quienes recibieron asesoría y asesoría metodológica de OPS/OMS. El objetivo del documento es contar con recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, promoción, cuidado de las complicaciones y apoyo a las familias de los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer; y ponerlas a la disponibilidad de los profesionales de la salud, para la atención de la población descrita en eta guía, siendo además una herramienta para los tomadores de decisiones, facilitando su implantación y reduciendo brechas en salud.

Para realizar la adaptación, se retomó la metodología recomendada por el Manual para el desarrollo de guías de la Organización Mundial de la Salud y los pasos descritos en la Guía para adaptar y aplicar directrices informadas por la evidencia en su segunda edición de la OPS año 2023.

La presente guía de práctica clínica presenta todo el proceso que se desarrolló para la adaptación de las recomendaciones de la OMS, para el cuidado del recién nacido prematuro o de bajo peso al nacer año 2022. El trabajo fue elaborado por un grupo desarrollador constituido por la representación técnica del INS y de otras dependencias del Minsal, así como de profesionales de salud de centros hospitalarios del SNIS, el cual priorizó las preguntas de la guía utilizando el formato PICO, retomó evidencia de la guía original, así también, realizó búsqueda de evidencia de aspectos de discusión por parte del equipo e inclusión en la guía y de evidencia de algunos estudios locales, encuesta de salud y diferentes documentos regulatorios que dispone el sistema de salud de El Salvador; y de esta forma, reformular las recomendaciones preliminares de la guía. El grupo desarrollador tomó en cuenta el balance de riesgos y beneficios que conllevan las recomendaciones, así como las preferencias de las familias y las condiciones necesarias para su implementación como lo son el tema de equidad, recursos, aceptabilidad y factibilidad del SNIS.

Posteriormente, las recomendaciones de la guía se llevaron a un consenso para su validación y ajuste en un panel en la que participaron profesionales expertos temáticos del SNIS, asociaciones médicas y madres de pacientes quienes con antelación declararon no tener ningún conflicto de interés. Los panelistas, ante la calidad de la evidencia presentada, determinaron la fuerza las recomendaciones tomando como base lo establecido por el sistema GRADE. Seguido, se realizó el ajuste del, el cual contiene en total 24 recomendaciones y 12 puntos, que son actividades operativas basadas en la experiencia que, aunque no son basadas en la evidencia son parte de las buenas prácticas para mejorar la calidad de vida de los recién nacidos prematuros o de bajo peso.

Al finalizar este proceso, contó con la revisión de un experto metodológico y otro clínico ambos evaluadores externos.

El grupo desarrollador incluyó cuatro flujogramas que representan la ruta de atención de los recién nacidos prematuros o de bajo peso; un módulo de implementación, donde se identificaron una serie de barreras relacionadas con el conocimiento de la guía por parte de los profesionales de salud, las que guardan relación con las preferencias y experiencias de los pacientes y las que tiene el sistema de salud; estrategias que apoyarán a minimizar la existencia de las barreras descritas, así como los responsables de la implementación. Además, se describen los indicadores que permitirán hacer la medición de la eficacia del proceso y los anexos que contiene la preguntas PICO, estrategias de búsqueda, tablas GRADE y las tablas EtD (tablas de la evidencia a la decisión).

La guía no incluye aspectos relacionados con los factores de riesgo, manejo del recién nacido en estado crítico, comorbilidades, seguimiento comunitario, pruebas de tamizaje y cuidados de enfermería.

Se pretende con esta guía, poner a la disponibilidad de los profesionales de la salud toda la evidencia que sustentan las recomendaciones para su práctica clínica diaria.

Grupo desarrollador

Coordinadora

Dra. Xochitl Sandoval, directora del Instituto Nacional de Salud, gineco-obstetra, especialista en obstetricia crítica y maestra en investigación.

Grupo temático

- Dra. Rhina Emperatriz Salgado Rivas, médico pediatra, neonatóloga agregado a los servicios de neonatologia de Hospital Nacional San Rafael y del Hospital Materno Infantil 1° de Mayo del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- Dra. Karina Elizabeth Mendoza Reyes, médico pediatra, neonatóloga agregada al servicio de neonatología y coordinadora del comité de investigación de Hospital Nacional de la Mujer.
- Dra. Ana Valeria Mayén Laínez, médico pediatra, neonatóloga, colaborador técnico médico del departamento de Planificación del Instituto Salvadoreño del Seguro Social.
- Dr. José Armando Flores Jaco, médico pediatra, neonatólogo agregado en el servicio de neonatología del Hospital Nacional Especializado de Niños "Benjamín Bloom".
- Dr. Heriberto José Contreras Mata, médico pediatra, colaborador técnico médico del equipo gestor nacional Nacer con Cariño.

Equipo metodológico

- Dra. Rocío Cajar, gineco-obstetra, colaborador técnico médico de la Unidad de Gobernanza y Gestión del Conocimiento del INS en el departamento de San Salvador, coordinadora metodológica.
- Dra. Blanca Maricela Rivas, médico salubrista, colaborador técnico I de la Unidad de Gobernanza y Gestión del conocimiento del INS en el departamento de San Salvador.
- Lcda. Hidalia de Sánchez, enfermera, maestra en gestión hospitalaria y colaborador técnico I de la Unidad de Gobernanza y Gestión del conocimiento del INS en el departamento de San Salvador.
- Dr. José Elías Aguilar, médico, colaborador técnico médico de la Unidad de Investigación del INS en el departamento de San Salvador.
- Dra. Ana Cecilia Diaz de Arévalo, médico general, colaborador técnico médico de la Dirección de Tecnologia Sanitaria, Minsal.
- Dr. Cristian Balmore Romero, médico intensivista, colaborador técnico médico de la Unidad de Gobernanza y Gestión del Conocimiento, coordinador del Centro Nacional de Simulación de la Unidad de Gobernanza y Gestión del Conocimiento en el departamento de San Salvador.
- Dr. Jorge Alberto Pleitez Navarrete, neonatólogo pediatra, colaborador técnico médico en Centro Nacional de Simulación de la Unidad de Gobernanza y Gestión del Conocimiento en el departamento de San Salvador.
- Dr. Rafael Antonio Mejía, médico internista, agregado a la consulta externa de Hospital Nacional San Rafael en el departamento de San Salvador.
- Licda. Linda Marianita Cuellar de Arévalo, maestra en docencia, enfermera y colaborador técnico del Centro Nacional de Simulación de la Unidad de Gobernanza y Gestión del Conocimiento en el departamento de San Salvador.
- Dra. Claudia Beatriz Zavaleta Delgado, médico epidemiólogo de la Unidad de Inteligencia Epidemiológica de la Unidad de Gobernanza y Gestión del Conocimiento en el departamento de San Salvador.

Asesores de la Organización Panamericana de la Salud

- Dra. Laura Ramírez, asesora de sistemas y servicios de salud de la Organización Panamericana de la Salud en El Salvador.
- Dr. Ludovic Reveiz, asesor regional, departamento de evidencia e inteligencia para la acción de salud y del equipo del Sistema de Gestión de Incidente para la respuesta a COVID-19 de la OPS.
- Dra. Ana Marcela Torres, consultora del departamento de evidencia e inteligencia para la acción de salud y del equipo del Sistema de Gestión de Incidente para la respuesta a COVID-19 de la OPS.

Panel de expertos. Tabla 1

Nombre	Profesión	Cargo	Afiliación
Dra. Ivonne Guadalupe Merlos Fernández	Gastroenteróloga pediatra	Asociada	Asociación de gastroenterología y endoscopia digestiva de El Salvador
Dr. Carlos Alberto Meléndez	Pediatra	Médico consultante	UCSFI de Zacamil
Dr. Carlos Alberto Diaz Barillas	Pediatra Neonatólogo	Jefe del Departamento de Neonatología	Hospital Militar Central
Dr. Omar Humberto Martínez Olan	Pediatra	Médico agregado	ISBM
Dra. Karol Elizabeth Cañas	Pediatra Neonatóloga	Médico especialista del servicio de Neonatología y coordinadora del Banco de leche humana	Hospital Nacional de la Mujer
Dr. Víctor Espinoza	Pediatra Neonatólogo	Jefe del Departamento de Neonatología	Hospital 1° de Mayo, ISSS
Dr. Gerardo Osmani Mejía Urías	Pediatra Neonatólogo	Jefe del Departamento de Neonatología	Hospital Regional de Sonsonate, ISSS
Dra. Florence Salamanca	Pediatra	Médico agregado	Hospital Nacional de Soyapango
Licda. Julia Dolores Guadrón	Lic. en enfermería	Supervisora de enfermería	Unidad de enfermería del Minsal
Dr. Carlos Alberto Brizuela Alvarenga	Pediatra Neonatólogo	Médico especialista del área de neonatología	Hospital Nacional Zacamil
Dra. Flor del Carmen Alabí	Pediatra Neonatóloga	Jefe del Departamento de Neonatología	Hospital Nacional de Santa Ana
Dra. Lissette del Carmen Huezo	Pediatra Neonatóloga	Jefe del Departamento de Neonatología	Hospital Nacional San Rafael
Dr. Juan Antonio Morales	Pediatra	Coordinador de la Unidad de la Niñez	Unidad de la Niñez del Minsal
Dr. Boris Alexander Carranza Robles	Pediatra Neonatólogo	Médico especialista del Departamento de Neonatología y coordinador de la estrategia canguro	Hospital Nacional de la Mujer
Dra. Ana Lorena García Hernández	Pediatra Neonatóloga	Médico especialista de la consulta externa	Hospital Nacional de la Mujer
Dra. Juana Isabel Huezo de Guardado	Pediatra Neonatóloga	Médico especialista agregado al servicio de neonatología	Hospital Nacional Especializado de Niños "Benjamín Bloom"

Validación con Pacientes

Se invitó a participar en el panel de expertos a madres con antecedentes de haber verificado parto de un recién nacido prematuro en centros hospitalarios de la seguridad social y del ministerio de salud.

Participantes

- Sra. Katia Marisol Salguero de Flores.
- Sra. Karla Patricia Menjívar Díaz.
- Sra. Rosemary Galdámez Morales.

Revisores externos

- **Evaluadores clínicos**: Dra. Diana Fariña, neonatóloga intensivista y jefa del área de terapia intensiva neonatal del Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Buenos Aires, Argentina. Dr. Claudio Solana, pediatra neonatólogo, consultor especialista en atención neonatal de alto riesgo, en el marco de la Ley Nacer con Cariño, El Salvador. Dra. Constanza Soto Conti, pediatra neonatóloga, consultora especialista en atención neonatal de bajo riesgo, en el marco de la Ley Nacer con Cariño, El Salvador.
- **Evaluador metodológico**: Dra. Sonia María Restrepo Gualteros, Neumóloga pediatra - Experta en medicina del sueño, profesora asociada del Departamento de pediatría, Universidad Nacional de Colombia. Fundación HOMI, Hospital Universitario San Ignacio y presidenta de la Asociación Colombiana de Neumología Pediátrica.

Introducción

La prematuridad se define como un nacimiento antes del término de 37 semanas de amenorrea, se estima en un 11 % de los nacimientos vivos y la incidencia varía en función de los países entre el 5-18 %. y se registra como la segunda causa en el mundo de la muerte de niños menores de cinco años(1). A nivel mundial es una de las principales causas de muerte en niños, cada año aproximadamente un millón de recién nacidos mueren debido a complicaciones al nacer(2).

La prematuridad es la principal causa de defunción en menores de cinco años en el mundo, en los entornos de ingresos bajos, la mitad de los niños nacidos a las 32 semanas o menos de gestación mueren debido a la falta de medidas de atención viables y costos eficaces, como la aportación de calor, el apoyo a la lactancia materna y la atención básica para tratar infecciones y dificultades respiratorias. En los países de ingresos altos, casi todos esos niños sobreviven. El uso subóptimo de la tecnología en entornos de ingresos medianos está causando una mayor carga de discapacidad entre los recién nacidos prematuros que sobreviven al período neonatal(3).

El peso al nacer es uno de los principales factores predictores de la mortalidad infantil y se asocia a cifras elevadas de morbilidad. En los países en desarrollo, los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (menos de 1500 g) tienen 200 veces más riesgo de morir, en comparación con los recién nacidos de peso adecuado. El muy bajo y el extremadamente bajo peso al nacer (menos de 1000 g) son causas de secuelas en los niños y de perturbaciones en sus familias(4)

En los Estados Unidos el bajo peso al nacer afecta a 1 de cada 14 niños equivalente al 7 %; en el Reino Unido es de 6 %, mientras que en España se encuentra alrededor del 5 %(5). Los recién nacidos de MBPN al nacer representan entre 1 y 1,5 % del total de los nacimientos, contribuyendo significativamente a la mortalidad neonatal (50 a 70 %) e infantil (25 a 40 %) en la región del Cono Sur de América(4).

Alrededor del 40 % al 50 % de los prematuros son hospitalizados y la proporción de ingresados en unidad de cuidado intensivo (UCIN) es significativa representando entre el 20 % y el 25 % de todos los ingresos a UCIN(6), por lo tanto, es considerado un problema de salud pública y es el responsable de una alta morbimortalidad neonatal. Un alto porcentaje de prematuros requieren de oxígeno y de ventilación mecánica para suplir sus necesidades fisiológicas y cerca de un 40 % de ellos son dados de alta de las unidades neonatales y dirigidos a los programas madre canguro(7). La supervivencia de los niños prematuros ha aumentado gracias al desarrollo de cuidados intensivos neonatales(2).

En 2022, la OMS publicó las nuevas recomendaciones sobre la atención del lactante prematuro basándose en la aplicación de intervenciones simples como la técnica de la madre canguro inmediatamente después del nacimiento, el inicio temprano de la lactancia materna, el uso de presión positiva continua en las vías respiratorias y de medicamentos como la cafeína para los problemas respiratorios pueden reducir significativamente la mortalidad en los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer.

A nivel nacional en el año 2021 se reportó un total de 6417 nacimientos prematuros vivos de los cuales a diciembre de 2022 habían fallecido un total de 197 prematuros, representando 3 muertes por cada 100 nacidos prematuros en el 2021. En el hospital 1o de mayo se presenta una mortalidad de 1 por cada 100 prematuros nacidos en el 2021 (12/1456) y en el Hospital nacional de la mujer se presentan 8 muertes por cada 100 prematuros nacidos en el 2021(166/2123) (8),resultados que nos dictan a continuar desarrollando intervenciones para reducir el riesgo de mortalidad neonatal.

El Ministerio de Salud de El Salvador reportó en el informe "Situación de salud en la niñez en el periodo de enero 2021 a diciembre 2022" un total de 5898 nacimientos prematuros vivos con un incide de prematurez de 8,57 para el año 2021 y de 8,08 para el año 2022. Para el mismo período (2021-2022) se registró un total de 7249 recién nacidos vivos de bajo peso con un índice de 10,02 para el año 2021 y 9,93 para el año 2022, siendo los departamentos de San Salvador, La Libertad y Sonsonate los que tienen mayor número de casos de prematurez y bajo peso al nacer(9).

La alimentación adecuada de los recién nacidos aumenta sus posibilidades de supervivencia, promueve el crecimiento y desarrollo óptimo, por lo que el Ministerio de Salud de El Salvador (Minsal) ha desarrollado políticas para favorecer la lactancia materna exclusiva desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad corregida. Estas políticas han permitido la creación de los bancos de leche humana (BLH) y centros recolectores de leche humana (CRLH) para apoyar a los recién nacidos en condiciones críticas para que reciban leche de su propia madre o leche donada. Con la entrada en vigencia de la ley "Nacer con Cariño" y la ley "Ley Amor Convertido en Alimento para El Fomento, Protección y Apoyo a la Lactancia Materna" las maternidades de El Salvador promueven la no separación del recién nacido de su madre, propiciando el contacto piel con piel, promoviendo la lactancia materna, el fomento del vínculo afectivo y la participación de la familia en el cuido del recién nacido prematuro estable.

La elaboración de la guía es de suma relevancia para estandarizar criterios basados en evidencia científica para la atención integral en salud del recién nacido prematuro o con bajo peso al nacer, debido a la alta variabilidad en la atención dentro del Sistema Nacional Integrado de Salud y la alta demanda de atención que genera este grupo poblacional, además para apoyar a los tomadores de decisiones de políticas de salud, se pretende que con la implementación de las recomendaciones de la presente guía se favorezcan al equipo de salud que brinda atención a los recién nacidos prematuros y se potencialice la participación del grupo familiar en el cuidado y estimulación de la población definida en esta guía.

Objetivos y población

Objetivo General

Brindar recomendaciones informadas en la evidencia para la prevención, promoción, cuidado de las complicaciones y apoyo a las familias de los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer. Cuidado del recién nacido prematuro o de bajo peso al nacer.

Objetivos Específicos

- Establecer las estrategias de prevención y promoción para la atención de los recién nacidos prematuros o con bajo peso.
- Determinar las intervenciones para el cuidado de las complicaciones respiratorias en el recién nacido prematuros o con bajo peso.
- Promover la educación y apoyo a las familias o cuidadores en la atención de rutina de los bebés prematuros o con bajo peso al nacer.

Población diana

Está constituida por la población de recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer (BPN).

Alcance y usuarios

Las recomendaciones están dirigidas al personal del sector salud responsable de la atención integral de los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer en los diferentes establecimientos del SNIS como médicos generales y de familia, pediatras, neonatólogos, enfermeras, trabajadores sociales, licenciadas en atención materno infantil y trabajadores comunitarios de los programas de salud infantil, servicios prenatales y posnatales, y otros prestadores de servicios que brindan atención a la población de pacientes incluida en esta guía. Así mismo, está destinada para tomadores de decisiones y miembros de entidades gubernamentales con el fin de facilitar el proceso de implementación.

En esta guía se incluye lo siguiente:

Preventiva y promoción

- Estrategia canguro.
- Alimentación con leche materna, leche humana donada y fórmula.
- Multicomponentes para la fortificación de leche humana.
- Suplementación con Zinc, vitamina D, vitamina A, Hierro, Calcio y Fósforo.
- Uso de probióticos.

Cuidado de las complicaciones

- Uso de CPAP en la dificultad respiratoria.
- Administración de metilxantinas para el tratamiento de la apnea, facilitar la extubación y prevención de la apnea.

Participación y apoyo familiar

- Cuidado del proveedor y apoyo a la familia en el cuidado de rutina en el prematuro o bajo peso al nacer.

Esta guía no incluye aspectos relacionadas a factores de riesgo, manejo del recién nacido crítico, ni de comorbilidades, seguimiento, pruebas de tamizaje y cuidados de enfermería.

Ámbito asistencial y lugar de aplicación

Todos los establecimientos del SNIS (Sistema Nacional Integrado de Salud), direcciones y/o unidades responsables de desarrollar guías de atención y protocolos de salud nacionales.

Cómo usar esta guía

Cada pregunta clínica presenta un grupo de recomendaciones y buenas prácticas para la prevención, promoción, cuidado de las complicaciones y apoyo a las familias de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. En cada recomendación se presenta la calidad de la evidencia siguiendo el sistema GRADE(10):

Tabla 2. Niveles de calidad de la evidencia de acuerdo con el sistema GRADE:

Calidad de la evidencia	Características
Alta ⊕⊕⊕⊕	Es muy poco probable que nuevos estudios cambien la confianza que se tiene en el resultado estimado.
Moderada ⊕⊕⊕O	Es probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Baja ⊕⊕OO	Es muy probable que nuevos estudios tengan un impacto importante en la confianza que se tiene en el resultado estimado y que estos puedan modificar el resultado.
Muy baja ⊕OOO	Cualquier resultado estimado es muy incierto.

Las recomendaciones incluyen la fuerza de la recomendación de acuerdo con el sistema GRADE (10)

Tabla 3. Fuerza de la Recomendación de acuerdo con el sistema GRADE:

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a favor 🟢	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a favor 🔵	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Es probable que nuevos estudios cambien la recomendación. SE SUGIERE HACERLO
Condicional en contra 🟡	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Es probable que nuevos estudios cambien la recomendación de no realizar la recomendación. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en contra 🔴	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

Resumen de las recomendaciones

Rc: recomendación clave para el proceso de implementación que podría generar el mayor impacto en la variación de la práctica clínica o en el uso eficiente de los recursos en salud. Rc

Prevención y promoción

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢 Rc	1,1	Se recomienda el método canguro (MC) como atención de rutina para todos los bebés prematuros o con bajo peso al nacer. El método canguro debe iniciarse en el establecimiento de salud y continuarse en el hogar; manteniendolo durante 8 a 24 horas por día (la mayor cantidad de horas posible). **Certeza de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕**
Puntos de buena práctica (PBP) 🟡	✓	Al iniciar el contacto piel a piel, se recomienda a los profesionales valorar el estado hemodinámico de los recién nacidos independientemente su edad gestacional al nacimiento.
PBP 🟡	✓	La duración diaria del contacto piel a piel debe ir aumentando paulatinamente hasta llegar a ser lo más continuo posible, excepto para el cambio de pañales, la higiene, el cuidado del cordón umbilical, cuando presenten signos de descompensación o que no toleren vía oral. Deben evitarse sesiones de duración inferior a sesenta minutos, dado que los cambios frecuentes estresan a los recién nacidos.
Fuerte a favor 🟢 Rc	1,2	Se recomienda iniciar el método canguro para bebés prematuros o con bajo peso al nacer estables lo antes posible después del nacimiento. **Certeza de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕**
PBP 🟡	✓	La estrategia canguro debe iniciarse lo más temprano posible dentro del hospital, con la adaptación a la posición y la nutrición canguro, inmediatamente después que el neonato se ha estabilizado hemodinámicamente (FC, FR, apnea e infecciones).
PBP 🟡	✓	La técnica de contacto piel a piel debe ser desarrollada por equipos capacitados con protocolización del mismo y monitoreo continuo que permita evaluar los resultados de los recién nacidos prematuros. Adicionalmente, los padres deben recibir capacitación adecuada que les permita reconocer los signos de alarma para el manejo del recién nacido en casa.
PBP 🟡	✓	Cuando la madre del bebé no pueda brindar tempranamente el contacto piel a piel, este puede ser realizado por el padre o por cualquier otra persona que ellos decidan.

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢	2	Se recomienda la leche materna de la propia madre para la alimentación de lactantes prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), incluidos los muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o los lactantes con MBPN (< 1,5 kg). **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Fuerte a favor 🟢 Rc	3	Se recomienda que cuando la propia leche de la madre no está disponible, se use la leche humana de donante para la alimentación de bebés prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), incluidos los bebés muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg). **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
PBP 🟡	✓	La leche de la propia madre siempre es la más indicada para su recién nacido.
Fuerte a favor 🟢 Rc	4	La fortificación multicomponente de la leche humana no se recomienda de forma rutinaria para todos los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), pero se recomienda para los lactantes muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg) que se alimentan con la propia leche de la madre o leche humana de donante. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
Fuerte a favor 🟢	5	Se recomienda la fórmula para prematuros enriquecida con nutrientes para los lactantes muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg) a la fórmula no enriquecida, cuando no se dispone de leche materna ni de donantes humanos. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Fuerte a favor 🟢	6	Se recomienda que los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), incluidos los muy prematuros (< 32 semanas de gestación) y los de MBPN (< 1,5 kg), sean alimentados lo antes posible desde el primer día después del nacimiento. Los bebés que pueden amamantar deben ser colocados directamente al pecho de la madre lo antes posible después del nacimiento. Los bebés que no pueden amamantar deben recibir leche materna extraída de la propia madre tan pronto como esté disponible. Si no se dispone de leche de la propia madre, se debe administrar leche humana de donante siempre que sea posible. El inicio de la alimentación enteral debe estar sujeta a la estabilidad hemodinámica del paciente según criterio médico. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢	7	En los establecimientos de salud, se recomienda la alimentación enteral programada en lugar de la alimentación basada en las señales de los bebés prematuros nacidos menores de 34 semanas de gestación, hasta que sea dado de alta. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Fuerte a favor 🟢	8	Se recomienda en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer (BPN), incluidos los muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o MBPN (< 1,5 kg), que necesitan ser alimentados con un método alternativo distinto a la alimentación directa al seno materno (por ejemplo, alimentación por sonda orogástrica o alimentación con jeringa), los volúmenes de alimentación se pueden aumentar hasta 30 mL/kg por día. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
Fuerte a favor 🟢	9	Se recomienda para los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer recibir la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses de edad. **Certeza de la evidencia: muy baja ⊕◯◯◯**
PBP 🟡	✓	Para los bebés prematuros tomar en consideración la edad gestacional corregida.
		Suplementación con micronutrientes
Fuerte a favor 🟢	10	Se recomienda la suplementación con hierro enteral para los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche materna que no reciben hierro de otra fuente. **Dosis recomendada**: 2-3 mg/kg por día a partir de la segunda semana de vida. Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**

Suplementación

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢	11	Se recomienda la administración enteral de suplementos de zinc para los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer alimentados con leche humana que no reciben zinc de otra fuente. **Dosis de administración:** 2-3 mg/kg por día. Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. **Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯
Fuerte a favor 🟢	12	Se puede considerar la suplementación enteral de vitamina D para los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche humana que no reciben vitamina D de otra fuente. **Dosis de administración:** 200-400 UI por día. Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. **Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯
Fuerte a favor 🟢	13	Se recomienda la suplementación enteral de vitamina A para lactantes muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg) alimentados con leche materna que no reciben vitamina A de otra fuente. **Dosis de administración:** 700-1500 UI por día (227-455 mcg/kg por día). Se debe continuar con su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. **Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯
Fuerte a favor 🟢	14	Se recomienda la suplementación enteral de calcio y fósforo para recién nacidos prematuros o con MBPN (< 1,5 kg) alimentados con leche propia de la madre o leche humana de donante no fortificada que no reciben calcio o fósforo de otra fuente para la prevención de osteopenia. **Dosis recomendada:** calcio 120-140 mg/kg por día y fósforo 60-90 mg/kg por día. Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. **Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯
PBP 🟡	✓	Los factores de riesgo maternos, así como antecedentes prenatales maternos deben considerarse por los profesionales en el momento de indicar la suplementación enteral de calcio y fósforo.

Probióticos

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Condicional ●	15	Se puede considerar el uso de probióticos para los lactantes muy prematuros alimentados con leche humana (< 32 semanas de gestación). Se deben usar probióticos especialmente formulados para bebés prematuros o de bajo peso al nacer que cumplan con los estándares regulatorios, y se deben dar instrucciones claras para el uso seguro a los trabajadores de la salud. El tipo, la formulación, la dosis, el momento y la duración del uso de probióticos deben basarse en la evidencia actualizada. Se debe informar a los padres sobre los riesgos y beneficios de esta intervención. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**

Cuidado de las complicaciones

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ● Rc	16	Se recomienda la terapia de ventilación a presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en bebés prematuros con signos clínicos de síndrome de dificultad respiratoria. Se debe considerar el criterio clínico en cada paciente. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
Fuerte a favor ● Rc	17	La terapia de ventilación a presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) se recomienda inmediatamente después del nacimiento para los recién nacidos muy prematuros (< 32 semanas de gestación) de manera precoz (menor de 15 minutos de vida) o profiláctica (15 a 60 minutos de vida) con o sin dificultad respiratoria. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Fuerte a favor ● Rc	18	Para los bebés prematuros que necesitan terapia de ventilación a presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), se recomienda el uso de CPAP de burbuja en lugar de otros dispositivos de presión (p. ej., CPAP de ventilador). **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢	19	La cafeína se recomienda para el tratamiento de la apnea en bebés prematuros. **Dosis de carga**: 20-25 mg/kg por dosis de carga IV o VO, a pasar en 30 min. **Mantenimiento**: 5-10 mg/kg por dosis IV dosis lenta u oral cada 24 hrs. (iniciarla 24 horas después de la dosis de carga). **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
PBP 🟡	✓	Si no hay cafeína disponible, se pueden considerar otras metilxantinas (aminofilina o teofilina). **Dosis**: **Teofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8a 12 hrs. **Aminofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Contemplar los efectos adversos al momento de su elección.**
Fuerte a favor 🟢	20	La cafeína se recomienda para la extubación de bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación. Iniciar 24 horas previo a la extubación con una dosis de carga de 20-25 mg de carga IV o VO a pasar en 30 min. **Dosis de mantenimiento**: 5-10 mg/kg por dosis IV lenta o VO cada 24 hrs. (iniciarla 24 horas después de la dosis de carga) por día durante seis días. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
PBP 🟡	✓	Si no hay cafeína disponible, se pueden considerar otras metilxantinas (aminofilina o teofilina). **Dosis**: **Teofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Aminofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Contemplar los efectos adversos al momento de su elección.**

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢 Rc	21	Se recomienda el uso de la cafeína para la prevención de la apnea en bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación. **Dosis de carga**: 20-25 mg de carga IV o VO a pasar en 30 min. **Dosis de mantenimiento**: 5-10 mg/kg por dosis IV lenta o VO cada 24 hrs. (iniciarla 24 horas después de la dosis de carga) por seis semanas. **Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯
PBP 🟡	✓	Si no hay cafeína disponible, se pueden considerar otras metilxantinas (aminofilina o teofilina). **Dosis**: **Teofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Aminofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Contemplar los efectos adversos al momento de su elección.**

Participación y apoyo de la familia

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢 Rc	22	Se recomienda la participación de la familia en la atención de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer en los establecimientos de salud. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯ a moderada ⊕⊕⊕◯**
Fuerte a favor 🟢 Rc	23	Se recomienda que las familias de bebés prematuros o con bajo peso al nacer reciban apoyo adicional para cuidar a sus bebés, comenzando en los establecimientos de salud desde el nacimiento y continuando durante el seguimiento posterior al alta. El apoyo puede incluir educación, consejería y preparación para el alta por los trabajadores de la salud y entre padres o grupos para cuidar a los bebés. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
PBP 🟡	✓	Se debe entregar información a los padres sobre el esquema de seguimiento y explicar claramente la importancia de cumplir con las visitas programadas.
Fuerte a favor 🟢 Rc	24	Se recomiendan las visitas domiciliarias por parte de trabajadores de la salud capacitados para asesorar a las familias en los cuidados para sus bebés prematuros o con bajo peso al nacer. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**

Metodología

Para la adaptación de esta guía se siguió la metodología recomendada por el Manual para el desarrollo de guías de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Guía para adaptar y aplicar directrices informadas por la evidencia en su segunda edición de la OPS(11).

Composición del grupo desarrollador

El grupo desarrollador contó con la participación de profesionales miembros del Instituto Nacional de Salud y de unidades, direcciones del Ministerio de Salud, establecimientos de salud del SNIS del área de pediatría, neonatología, epidemiología y salud pública. El aspecto metodológico de la guía fue coordinado por la parte técnica del INS con la asesoría metodológica de OPS.

Declaración de conflicto de interés

Todos los miembros del GDG y panel de expertos, así como las personas que participaron en la revisión externa, firmaron un formato de conflicto de intereses. El análisis de los conflictos se realizó por la coordinación de la guía. No se encontró ningún investigador que cuente con conflictos de intereses que afecten su juicio para el desarrollo de la guía. En el **Anexo 1** se encuentra la evaluación de los conflictos de intereses.

Proceso de adaptación de la guía de práctica clínica para El Salvador

Selección del tema de la guía

De acuerdo con la metodológica de adaptación, se priorizaron las preguntas clínicas y las recomendaciones provenientes de la guía titulada "Recomendaciones de la OMS para el cuidado del prematuro o recién nacido de bajo peso al nacer" año 2022, cuya calidad metodológica está establecida bajo la metodología GRADE, previa gestión y consentimiento de la OPS para adaptar.

EL GDG procedió a realizar una búsqueda sistemática de la literatura con el objeto de identificar GPC nacionales e internacionales que abordarán el tema sobre el cuidado, atención de prevención, complicaciones y apoyo a las familias del recién nacido prematuro o de bajo peso al nacer que guardaran similitud con los alcances y objetivos propuestos para esta guía. Se evaluó la calidad de las GPC recuperadas con el instrumento AGREE II(12) y fueron calificadas con el fin de obtener la calidad global de las guías y las directrices. Posteriormente a través de una matriz de decisión que considera los siguientes aspectos: las guías identificadas deben guardar relación con los alcances y objetivos de la GPC objeto de desarrollo; deben ser recomendadas de acuerdo con la herramienta AGREE II; contar con las tablas de evidencia; incluir fecha de publicación de los últimos cuatro años y usar el enfoque GRADE. El reporte del proceso de selección de las guías a adaptar se encuentra en el **Anexo 2** de la VC GPC.

Revisión de las preguntas

Los miembros del GDG revisaron y validaron las preguntas contenidas en la guía, las cuales están diseñadas en for- mato PICO (ver **Anexo 3** de la VC GPC) integrando un total de 24 preguntas y 24 recomendaciones. El GDG coincidió en no incluir en el documento la pregunta relacionada al uso de emolientes, ya sea uso de ungüentos o cremas, debido al poco efecto sobre los desenlaces críticos. Además, los expertos temáticos del GDG coincidieron que, debido a la amplia variabilidad del uso del calcio y fósforo enteral en las neonatologías del país, se debería generar una recomendación.

Búsqueda de la evidencia

Para cada pregunta, se dio inicio a un proceso sistemático y riguroso de búsqueda de la información, con el que se identificó y recuperó la evidencia disponible contenida en los anexos de la guía de la OPS, año 2022, proveniente de múltiples bases de datos (Incluyendo: MEDLINE, Embase, Biblioteca Cochrane y Epistemonikos).

Se realizó una búsqueda en base de datos Pubmed y Cochrane de los últimos cinco años a julio del año 2022 sin filtros de idiomas para la pregunta relacionada con la suplementación de calcio y fósforo, además de realizar otra búsqueda para la pregunta relacionada al uso de probióticos (**Anexo 4**).

Inclusión de evidencia local

Los miembros del GDG identificaron estudios en bases de datos y literatura gris acerca del cuidado del recién nacido prematuro o de bajo peso al nacer, los cuales fueron evaluados e incluidos en la evidencia que apoya las recomendaciones de la guía.

Adicionalmente se revisaron diferentes fuentes, como el repositorio de tesis de pre y postgrado de la Universidad de El Salvador, Universidad Evangélica de El Salvador, documentos regulatorios del Minsal, Memorias de Labores del Minsal, legislación vigente en El Salvador como la Política Nacional de Apoyo al Desarrollo Infantil Temprano Crecer Juntos, Ley Amor Convertido en Alimento para El Fomento, Protección y Apoyo a la Lactancia Materna, Ley Nacer con Cariño, Ley de Protección Integral de la Niñez y Adolescencia (LEPINA) y artículos de investigación de Agencias Internacionales que trabajan en coordinación con el Minsal como El Centro de Apoyo de Lactancia Materna (CALMA) y USAID (ver **Anexo 5**).

Formulación de las recomendaciones

Las recomendaciones fueron formuladas en dos pasos.

Primero: el GDG revisó y reformuló las recomendaciones preliminares de las Guía de la OMS, considerando la evidencia de la guía, evidencia local, sistema de salud de El Salvador, normativa vigente, el balance de riesgos y beneficios, preferencias de las pacientes y el contexto de la implementación (equidad, recursos, aceptabilidad y factibilidad) al contexto del país. Se realizó la revisión de las recomendaciones con el apoyo de miembros del grupo desarrollador, donde se tuvo la participación de expertos temáticos (pediatras, neonatólogos, epidemiólogos y salubristas) quienes externaron la necesidad de incorporar como parte de las intervenciones el uso del calcio, fósforo pese a la escasa evidencia considerando siempre los factores de riesgo maternos, así como antecedentes prenatales maternos al momento de iniciarlos así como valorar con juicio clínico el empleo de los probióticos asegurándose el profesional sobre el tipo, la formulación, la dosis, el momento y la duración del uso informando a los padres sobre los efectos del mismo coinciden en generar dos puntos de buena práctica donde se enfatice además que se deben cumplir con los estándares regulatorios y proveer instrucciones claras para el uso seguro a los trabajadores de la salud.

En relación a las recomendaciones relacionadas al uso de suplementos coincide el grupo desarrollador en incorporar las dosis que se deben utilizar.

Segundo: las recomendaciones se discutieron y ajustaron en un panel de expertos con representantes de las pacientes, sociedades médicas y expertos en el tema del SNIS, quienes contribuyeron a definir la fuerza de las recomendaciones, validando cada una de ellas. Se utilizó el enfoque GRADE para reformular las recomendaciones y la calificación del grado de recomendación. La información que se generó en el panel se presentó de forma descriptiva dentro de cada pregunta con el resumen de la evidencia y en las tablas de la evidencia a la recomendación EtD, (por sus siglas en inglés) que presentan los juicios como la magnitud del problema, efectos deseables e indeseables, balance de los efectos, valores y preferencias, recursos requeridos, equidad, aceptabilidad y factibilidad(13) de acuerdo con el contexto nacional y se encuentran en el **Anexo 8**.

En cuanto a la fortaleza de la recomendación, GRADE propone dos grados de recomendación: fuerte o condicional. Cuando los efectos deseables de una intervención sobrepasan claramente los efectos indeseables, el panel de expertos emitió una recomendación fuerte. Por otra parte, cuando el balance entre los efectos deseables e indeseables de la intervención es menos claro,

ya sea en virtud de calidad baja o muy baja de la evidencia, la incertidumbre o variabilidad en los valores y preferencias, la preocupación en torno a que la intervención demanda un amplio consumo de recursos o bien, porque la evidencia sugiere escasa diferencia entre los efectos deseables y los efectos indeseables de la intervención, el panel emitió una recomendación condicional. La evaluación AMSTAR-2 para cada una de las revisiones sistemáticas incluidas se presenta dentro del cuerpo de la evidencia y los perfiles de evidencia GRADE en el **Anexo 7**.

La guía sigue la metodología propuesta por el sistema GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation) e implementan los siguientes grados de recomendación(10):

Tabla 4. Fuerza de la Recomendación de acuerdo con el sistema GRADE:

Fuerza de la Recomendación	Significado
Fuerte a favor	Las consecuencias deseables claramente sobrepasan las consecuencias indeseables. SE RECOMIENDA HACERLO
Condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente sobrepasan las consecuencias indeseables. Es probable que nuevos estudios cambien la recomendación. SE SUGIERE HACERLO
Condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente sobrepasan las consecuencias deseables. Es probable que nuevos estudios cambien la recomendación de no realizar la recomendación. SE SUGIERE NO HACERLO
Fuerte en contra	Las consecuencias indeseables claramente sobrepasan las consecuencias deseables. SE RECOMIENDA NO HACERLO

Cada recomendación presenta la fuerza de la recomendación según el enfoque GRADE que se interpreta como se muestra en la siguiente Tabla 5(14):

	Recomendaciones fuertes	Recomendaciones condicionales
Para pacientes	La mayoría de los individuos en esta situación desearían el curso de acción recomendado y solo una pequeña proporción no lo desearía.	La mayoría de los individuos desearían el curso de acción sugerido, pero muchos no lo aceptarían.
Para usuarios de las directrices	La mayoría de los individuos debería recibir el curso de acción recomendado. La adherencia a esta recomendación de acuerdo con las directrices podría ser usada como un criterio de calidad o un indicador de rendimiento. Es poco probable que se necesite colaboración en las decisiones formales para ayudar a los individuos a tomar decisiones coherentes con sus valores y preferencias.	Reconocer qué opciones diferentes serían apropiadas para distintos pacientes, y que se debe ayudar para que cada paciente alcance una decisión de manejo consistente con sus valores y preferencias. Las colaboraciones en las decisiones pueden resultar útiles al momento de ayudar a los individuos en la toma de decisiones coherentes con sus valores y preferencias. Los médicos deben saber que pasarán más tiempo con los pacientes en el proceso de la toma de decisión.
Para desarrolladores de políticas	La recomendación se puede adaptar como política en la mayoría de las situaciones, incluido su uso como indicador de rendimiento.	Formular políticas requeriría de debates importantes y la participación de muchas partes interesadas. Es muy probable que las políticas varíen entre las regiones. Los indicadores de resultado tendrían que centrarse en el hecho de que ha tenido lugar una deliberación adecuada acerca de las opciones de manejo.

Tomado de: GRADE working group. Manual GRADE en español.
Disponible en: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/translations/es/handbook.html

Consideraciones de implementación

Se creó un módulo de implementación que presenta las barreras, estrategias de implementación y los actores que apoyan el proceso. Estos fueron identificados a través de la revisión de la literatura y las experiencias de los expertos. La información fue consolidada en unas tablas diseñadas para presentar los componentes claves de implementación de la guía considerando los diferentes niveles del proceso. Adicionalmente se incluyeron indicadores de proceso y de resultado.

Incorporación de los costos y las preferencias de los pacientes

En esta guía se consideraron los costos relacionados con la lactancia materna y uso de formula infantil; además, de las intervenciones relacionadas al empleo de probióticos y la cafeína; en cuanto a las preferencias de los pacientes, estas fueron obtenidas a partir de la experiencia del panel de expertos, pacientes y de la revisión de la literatura.

Incorporación de comentarios de los pares evaluadores

Esta guía fue revisada de forma independiente por pares expertos en métodos y contenido temático. Sus aportes fueron incorporados al documento si el GDG lo consideró a lugar. A través de un formato se brindó respuesta a cada uno de los aportes presentados.

Financiamiento

Esta guía fue financiada por el Instituto Nacional de Salud.

Independencia editorial

Las recomendaciones formuladas se realizaron de forma independiente, sin intervención del financiador.

Actualización

Esta guía será actualizada cuando exista evidencia que así lo determine o de manera programada, a los tres a cinco años de publicación.

Recomendaciones

PREGUNTA 1,1. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estrategia canguro para los recién nacidos prematuros o de bajo peso desde el nacimiento comparada con la atención neonatal convencional?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢 Rc	1,1	Se recomienda el método canguro (MC) como atención de rutina para todos los bebés prematuros o con bajo peso al nacer. El método canguro debe iniciarse en el establecimiento de salud y continuarse en el hogar; manteniendolo durante 8 a 24 horas por día (la mayor cantidad de horas posible). **Certeza de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕**
Puntos de buena práctica (PBP) 🟡	✓	Al iniciar el contacto piel a piel, se recomienda a los profesionales valorar el estado hemodinámico de los recién nacidos independientemente su edad gestacional al nacimiento.
PBP 🟡	✓	La duración diaria del contacto piel a piel debe ir aumentando paulatinamente hasta llegar a ser lo más continuo posible, excepto para el cambio de pañales, la higiene, el cuidado del cordón umbilical, cuando presenten signos de descompensación o que no toleren vía oral. Deben evitarse sesiones de duración inferior a sesenta minutos, dado que los cambios frecuentes estresan a los recién nacidos.

Resumen de evidencia

Se consideró la evidencia de efectividad de una revisión sistemática (RS) (15) de 31 ensayos clínicos aleatorizados (ECA) realizados con un total de 15 559 bebés en un período comprendido entre los años 1994-2021 y cuyo objetivo fue comparar los efectos del método madre canguro (MMC) versus la atención convencional y el inicio temprano (es decir, dentro de las 24 horas del nacimiento) versus el inicio tardío del método madre canguro en resultados críticos como la mortalidad neonatal. Del total de estos estudios, 27 evaluaron MMC versus la atención neonatal convencional(15). Incluyó seis estudios de países de ingresos altos (Australia, Reino Unido de Gran Bretaña, Irlanda del Norte y los Estados Unidos de América), cuatro estudios fueron de países de ingresos medios altos (China, Colombia, Ecuador y Malasia), 15 eran de países de ingresos medios bajos (Bangladesh, India, Indonesia, Kenia y Nepal) y dos estudios eran de un país de ingresos bajos (Etiopía). Un total de 25 estudios se realizaron en establecimientos de salud y dos se realizaron en la comunidad. El método madre canguro se inició dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento en dos estudios, entre 1 y 7 días después del nacimiento en 10 estudios, y más de 7 días después del nacimiento en 12 estudios. No se registró en tres estudios el momento de inicio del MMC. La duración del MMC fue menor a 8 horas en 9 estudios, 8-16 horas en 9 estudios y más de 16 horas en 4 estudios (5 estudios no informaron la duración). Los desenlaces críticos evaluados mostraron, en la mortalidad para MMC en comparación con atención convencional, en 12 ECA con 10 505 participantes una disminución de la mortalidad (del 32 %) por todas las causas al momento del alta, a las 40 semanas de edad posmenstrual o a los 28 días de edad (RR 0,68; IC 95 % 0,53-0,86; certeza de evidencia alta); y para el desenlace de mortalidad a los 6 meses (del 25 %) 4 ECA mostraron una reducción (RR 0,75; IC 95 % 0,62-0,92; certeza de evidencia alta). Para los desenlaces de infección/sepsis hubo una reducción del 15 % en el último seguimiento (RR 0,85; IC 95 % 0,79-0,92; 9 ECA; 9847 recién nacidos; evidencia de certeza moderada) además se mostró una reducción del riesgo de hipotermia (RR 0,32; IC 95 % 0,19-0,53; 11 ensayos; 1169 lactantes; evidencia de certeza moderada). Los RN con MMC tuvieron una mayor ganancia en los parámetros antropométricos,

al conocer, la ganancia de peso por día (DM 4,08; IC 95 % 2,30-5,86; 11 ECA, calidad de evidencia baja), la longitud (cm/semana) y la ganancia en la circunferencia cefálica (cm/ semana). Las tasas de lactancia materna exclusiva (LME) fueron mayores al alta o 28 días de vida (RR 1,48; IC 95 % 1,44-1,52; 9 ECA; 9983 lactantes; evidencia de certeza muy baja), que de 1-3 meses de edad (RR 1,39; IC 95 % 0,99 – 1,97; 7 ECA; 8139 RN; calidad de la evidencia muy baja por seria inconsistencia) (15).

No hubo diferencias significativas entre los bebés MMC y controles en los Cocientes de Griffith o el riesgo de parálisis cerebral a los 12 meses de edad corregida o puntajes de coeficiente intelectual a los 20 años de edad(15).

Evidencia Local

Método Canguro

Un informe sobre "Madre Canguro, una estrategia de mejora en la atención de los prematuros en El Salvador" desarrollado por USAID describe que, en la década de 1990, se implementó la estrategia Madre Canguro en dos maternidades del país, no obstante, el programa se descontinuó por no contar con los recursos para el seguimiento y sostenibilidad(16).

En el 2008, el Ministerio de Salud en busca de minimizar la muerte por la prematurez y disminuir la separación de la familia con el recién nacido, establece el Programa de "Seguimiento del Prematuro con peso menor de 2,000 gramos al nacer", con la finalidad de vigilar su adecuado crecimiento, realizar la detección temprana y ofrecer el tratamiento oportuno de alguna discapacidad que puedan presentar durante los primeros tres años de vida, así como mejorar su adaptación social y la de su familia(16).

En el año 2010, se presentó mayor mortalidad en el grupo de prematuros de 27 a 31 semanas de edad gestacional, el 24,5 % con bajo peso al nacer y el 22,4 % con muy bajo peso al nacer; y de igual manera, la prematurez se convirtió en la primera causa de mortalidad institucional. Debido al aumento de la mortalidad se conformó un equipo, quienes fueron capacitados en la estrategia y posteriormente elaboraron un proyecto de implementación de la estrategia por fases. En ese mismo año, se implementó el programa en el Hospital Nacional Especializado de Maternidad "Dr. Raúl Argüello Escolán", actualmente llamado "Hospital Nacional de la Mujer", iniciando lo más temprano posible, con la adaptación a la posición y la nutrición canguro inmediatamente después que el neonato se ha estabilizado (frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria, apnea e infecciones). La estrategia logró consolidarse en el 2011, y se expande al Hospital Nacional "San Juan de Dios" de San Miguel y el Hospital Nacional "San Juan de Dios" de Santa Ana. El equipo capacitado elaboró herramientas educativas para apoyar la estrategia(16).

En el 2012, dio inicio la capacitación de un equipo "Madre Canguro" del Hospital "Primero de Mayo" del ISSS(16).

Un estudio descriptivo transversal(17) relacionado a las prácticas sobre los cuidados de atención del parto y el inicio de la lactancia materna, desde el enfoque de Derechos Humanos en las maternidades de hospitales del Instituto Salvadoreño del Seguro Social (Hospital 1° de Mayo, Zacamil y Sonsonate) año 2021, realizado por el Centro de Apoyo de Lactancia Materna (CALMA), describe que el contacto piel con piel, comienza inmediatamente después del nacimiento. Se ha demostrado que previene la hipotermia y aumenta las probabilidades de que los bebés sigan amamantándose, por lo tanto, amplía la duración de la lactancia materna, mejorando las tasas de lactancia materna exclusiva(17).

Los lineamientos técnicos para la atención integral en salud del prematuro con peso menor de dos mil gramos al nacer, año 2013, del Minsal de El Salvador(18), describen que todo recién nacido prematuro tiene riesgo de presentar complicaciones, las cuales aumentan cuanto más prematuros y pequeños sean para su edad gestacional. Además, menciona que el comienzo del método canguro debe demorarse hasta que el estado clínico del recién nacido sea estable. El momento exacto en el que procede el inicio, debe juzgarse según los criterios para incorporarse al programa y para ello se debe tener en cuenta la condición y el estado de cada bebé y su madre. Para efectos del inicio del método, se tomarán en cuenta tanto los criterios maternos como los neonatales previamente establecidos y la decisión se tomará en conjunto entre el médico tratante y el equipo de salud responsable, quienes a su vez pedirán el consentimiento informado de los responsables del recién nacido. Los criterios que contribuirán a determinar en qué si-

tuaciones conviene recomendar a las madres que adopten este método son (18):

- Deseo y motivación de participar.
- Disciplina, compromiso y disponibilidad.
- Capacidad mental y física para el cuidado del bebé.
- Contar con el apoyo de otro miembro de la familia para participar.

Criterios relacionados al recién nacido(18).

- Recién nacido prematuro con peso mayor o igual a 1200 gr. y menor de 2000 gr.
- Hemodinámicamente estable.

Los lineamientos hacen hincapié que para que un bebe sea estable, debe: respirar espontáneamente y haber iniciado vía oral; sin embargo, la capacidad de alimentarse succión/deglución coordinada no constituye un requisito fundamental. El método canguro se puede iniciar durante la fase de alimentación por sonda. En todo bebé prematuro ingresado, tan pronto comience su recuperación se procederá a conversar con la madre la conveniencia del contacto piel con piel(18).

Los bebés prematuros pueden recibir la mayoría de los cuidados necesarios, incluida la alimentación, mientras se encuentran en posición canguro. Sólo es preciso interrumpir el contacto piel a piel para(18)

- El cambio de pañales, la higiene y el cuidado del cordón umbilical.
- La evaluación clínica, conforme a la planificación del hospital o cuando sea necesaria.

En los lineamientos se describe, que el baño diario debe ser breve y a una temperatura normal (en torno a 37°C), cumpliendo con la rutina establecida en los servicios de atención neonatal. Inmediatamente después se debe secar muy bien al bebé, envolverlo en ropa que le abrigue y colocarlo en la posición canguro lo antes posible. Durante el día, la madre que lleve a un bebé en posición canguro puede movilizarse normalmente: caminar, permanecer de pie, sentarse o participar en diferentes actividades educativas planificadas por el hospital. Se debe hacer énfasis en la madre el cumplimiento de requisitos básicos, tales como la limpieza y la higiene personal, recalcando la conveniencia de lavarse las manos con frecuencia. Así mismo, debe garantizar un entorno tranquilo para su bebé y procurarle alimento con regularidad(18).

Balance riesgo-beneficio: los panelistas expresan que el método canguro se aplica actualmente como una estrategia en los establecimientos de salud donde se atienden bebés prematuros o con bajo peso al nacer, que de acuerdo a los resultados de los desenlaces evaluados en la evidencia presentada pueden afirmar los beneficios que observan en los bebés a los cuales se aplica la estrategia. La oportunidad que estos centros ofrecen a los recién nacidos favorece la cercanía y el cuidado de sus madres e incorporación de sus familias a un contacto directo. Se considera que los beneficios de las intervenciones evaluadas superan los riesgos.

Uso de recursos: los profesionales expresan que el permitir el acceso de madres o de alguna otra persona para que pueda cangurear al bebé requiere de un espacio físico que permita la comodidad para ambos, como sillas reclinables, así como una faja o algún otro sustituto (ropa) que se adapte al bebé para ayudar a mantenerlo en contacto directo con su cuidador.

Valores y preferencias: una revisión sistemática sobre el contacto piel a piel entre padres e hijos y regulación del estrés describió una reducción del estrés de las madres por el contacto directo con sus bebés, adaptación al entorno de la UCIN, una mejor comunicación con los equipos médicos y un control más cercano con sus hijos durante el método canguro(19).

Otra revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que es importante para los cuidadores una participación activa en este rol, conocer cómo hacerle frente al cuidado de sus hijos en casa después del alta, como mantener el contacto con sus bebés, abrazarlos y tocarlos; recibir apoyo emocional y que puedan ser cubiertas las necesidades de información y apoyo por parte del personal de salud(20).

Aplicabilidad y viabilidad: el panel expresa la importancia de sustentar mediante la evidencia la intervención del método canguro y que es relevante su inicio en el establecimiento de salud, pero se debe incentivar y motivar a la familia a continuarlo en casa una vez el bebé sea dado de alta procurando mantener la mayor cantidad de horas posible en contacto piel con piel.

Expresan que esta recomendación será aceptada por el resto de profesionales y coinciden en que es viable; sin embargo, reiteran la importancia de que se fortalezca la capacidad instalada para procurar la comodidad del recién nacido, su madre o cuidadores. Además, se requiere que el personal de salud brinde capacitación a la madres o cuidadores sobre cómo realizar el contacto piel con piel, apoyarles a como brindar los cuidados y a que puedan amamantar a los bebés, por lo que se debe mantener una organización de la atención, personal sanitario e infraestructura e insumos para mantener la aplicación de la intervención.

PREGUNTA 1,2. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estrategia canguro en las primeras 24 horas del nacimiento versus después de las 24 horas del nacimiento, en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor Rc	1,2	Se recomienda iniciar el método canguro para bebés prematuros o con bajo peso al nacer estables lo antes posible después del nacimiento. **Certeza de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕**
PBP	✓	La estrategia canguro debe iniciarse lo más temprano posible dentro del hospital, con la adaptación a la posición y la nutrición canguro, inmediatamente después que el neonato se ha estabilizado hemodinámicamente (FC, FR, apnea e infecciones).
PBP	✓	La técnica de contacto piel a piel debe ser desarrollada por equipos capacitados con protocolización del mismo y monitoreo continuo que permita evaluar los resultados de los recién nacidos prematuros. Adicionalmente, los padres deben recibir capacitación adecuada que les permita reconocer los signos de alarma para el manejo del recién nacido en casa.
PBP	✓	Cuando la madre del bebé no pueda brindar tempranamente el contacto piel a piel, este puede ser realizado por el padre o por cualquier otra persona que ellos decidan.

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS de 31 ECA, que comparó la atención convencional e inicio temprano (es decir, dentro de las 24 horas del nacimiento) versus tardío; de los cuales 4 ECA evaluaron dicha comparación con una población de 3603 RN. Un estudio se realizó en un país de ingresos altos (Suecia), dos se realizaron en países de bajos ingresos (Madagascar y Gambia), y uno fue un estudio multinacional realizado en Ghana, India, Malawi, Nigeria y la República Unida de Tanzania. Todos los estudios se realizaron en establecimientos de salud. Dos estudios incluyeron bebés independientemente de la estabilidad clínica, mientras que un estudio reportó solo bebés estables y un estudio inscribió solo bebés inestables. El comienzo al MC fue tan pronto como fue posible después del nacimiento, 2 estudios reportan el inicio de MC en la sala de partos. La edad media al inicio de MC fue 1,3 horas, 13,6 horas y 19 horas después del nacimiento. Un estudio no mostró el tiempo. La duración del MMC fue de menos de 8 horas en un estudio, más de 16 horas en dos estudios y no se informó en un estudio(15).

Los resultados reportaron que el inicio temprano del MC mostró una reducción significativa en los riesgos de mortalidad a los 28 días de edad (RR 0,78; IC 95 % 0,66-0,92; 3 ensayos; 3533 RN; evidencia de certeza alta), sepsis clínica hasta 28 días seguimiento (RR 0,85; IC 95 % 0,76-0,96; 2 ECA; 3415 RN; evidencia de certeza baja) e hipotermia al alta o a los 28 días (RR 0,74; IC 95 % 0,61-0,90; 3 ECA; 3553 RN; evidencia de certeza alta), y aumento en la lactancia materna al alta (RR 1,12; IC 95 % 1,10-1,19; 3 ECA; 3464 RN; evidencia de certeza moderada). Hubo poco o ningún efecto sobre la LME a los 28 días de edad (RR 1,12; IC 95 % 1,10-1,19; 3 ECA; 2841 participantes; evidencia de certeza moderada). También hubo una disminución en la duración de la estancia hospitalaria (en días) (DM -0,30; IC 95 % -0,31 a -0,29; 3 estudios; 3498 participantes) (15).

En el análisis de subgrupos, hubo evidencia de una reducción en la mortalidad a los 28 días para los bebés con EG ≤34 semanas y peso ≤2000 g, pero hubo pocos datos para lactantes >34 semanas y peso >2000 g al nacer. La mortalidad se observó en el registro

del MMC de al menos >16 horas al día, con pocos datos registrados para el MMC de <8 horas o de 8-16 horas al día(15).

Evidencia Local

En la Encuesta Nacional del Instituto Nacional de Salud de El Salvador publicada en el año 2022, se obtuvo un muestreo de 20 505 hogares con una tasa de respuesta a la encuesta de 87,5 %. Se entrevistaron 14 261 mujeres en edad reproductiva de 15 a 49 años, con una tasa de respuesta del 83,1 %, e informa dentro de los indicadores de apego precoz, específicamente en el de cuidado piel a piel, definido como el porcentaje de últimos nacidos vivos en los últimos dos años donde el recién nacido fue colocado en el pecho desnudo de la madre después del nacimiento, un resultado de 20,1 %. Esto muestra un aumento de 6,8 % con respecto a la encuesta del 2014 (13,3 %). Además, se evaluó el indicador del motivo del porque no existió contacto piel a piel, entre madre y recién nacido después del nacimiento y se encontró que los principales problemas fueron: problemas de salud del recién nacido 41,3 %, problema de la salud de la madre 29,2 % y no sabe 33,1 % (21).

Balance riesgo-beneficio: Los profesionales en el panel expresan que la estrategia de iniciar el método canguro lo antes posible, después del nacimiento brinda la oportunidad a las pacientes de un contacto temprano procurando cumplir la política de "separación cero" entre las familias y sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer. Esto requiere una estrecha colaboración entre las familias y los proveedores de atención al recién nacido, la cual trae grandes beneficios en cuanto a la reducción de la mortalidad, hipotermia y riesgo de sepsis dado su estado de vulnerabilidad. Dicha estrategia está siendo impulsada actualmente por el Minsal.

Uso de recursos: expresan los panelistas que se requiere un soporte como faja o el uso de ropa que ayude a mantener al bebé en contacto piel con piel con el pecho de la madre o del cuidador. Se puede proveer además de otros objetos como gorros o calcetines para mantener la temperatura del bebé, de tal forma que no pierda calor y se asegure el contacto directo piel a piel.

Los profesionales expresan que el permitir el acceso de madres o de alguna otra persona para que pueda cangurear al bebé requiere de un espacio físico donde se procure la comodidad para ambos, como contar con sillas adecuadas. El método canguro se puede implementar en el hogar y en todos los niveles de atención del recién nacido(22). Por tanto, los establecimientos de salud deben garantizar que las familias tengan acceso a camas, sillas, baños e instalaciones sanitarias durante la estadía del bebé en el hospital.

Valores y preferencias: una RS relacionada a las barreras y facilitadores de la adopción del método madre canguro en el sistema de salud (perspectivas de los cuidadores) donde se exploraron cuatro temas en torno a la interacción entre las familias y la intervención del método canguro: aceptación y vinculación, apoyo social, tiempo suficiente para realizarlo y preocupaciones médicas sobre la salud de la madre o del recién nacido, informó que se identificaron barreras sobre la adopción de método canguro por parte de los cuidadores. Estas incluyeron la adherencia a las prácticas tradicionales de recién nacidos, el estigma en torno a tener un bebé prematuro y los roles de género con respecto al cuidado de los niños. Los esfuerzos para extender e integrar el método canguro en los sistemas de salud deben reducir las barreras para promover la aceptación de la intervención por parte de los cuidadores(23).

Otra síntesis de estudios cualitativos sobre las experiencias de los padres al brindar cuidado piel con piel al recién nacido sugirió que este método proporcionó a los padres, principalmente las madres, sensación de tranquilidad sabiendo que es beneficioso para su bebé y los ayudaba a establecer un vínculo con ellos. Además, aunque experimentaron un entorno de apoyo que facilitó el contacto piel con piel, a veces se sintieron expuestos, ya que ser padres en estas circunstancias específicas esta influenciada por factores externos como familias, amigos, la comunidad y la sociedad(24).

Aplicabilidad y viabilidad: los estudios realizados en centros de salud han demostrado que el MMC se puede proveer a bebés pequeños, durante más de 8 horas por día, y que se puede iniciar inmediatamente después del nacimiento, independientemente de la estabilidad clínica (25), (26), (27), (28). Estos estudios se realizaron en comunidades pobres, remotas y urbanas en entornos "pragmáticos del mundo

real"(29), (30). Sin embargo, el método canguro indicado por la comunidad y para bebés inestables no se han implementado fuera de los entornos de investigación y la cobertura mundial sigue siendo baja (31), (32). El panel expresa la importancia de sustentar, mediante la evidencia, la intervención del inicio temprano del método canguro. Se debe considerar que, cuando la madre no pueda realizar este contacto, se incluya la participación del padre o algún otro familiar o persona que los padres decidan para que no se limite el beneficio.

Expresan los panelistas que esta recomendación será aceptada por el resto de profesionales y coinciden en que es viable; sin embargo, reiteran la importancia de que los bebés deben estar estables y que la técnica del contacto piel a piel se debe desarrollar por equipos capacitados con protocolización del mismo y monitoreo continuo que permita evaluar los resultados de los recién nacidos prematuros.

PREGUNTA 2. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de fórmula infantil comparada con la leche materna, desde el nacimiento hasta los seis meses de edad en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	2	Se recomienda la leche materna de la propia madre para la alimentación de lactantes prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), incluidos los muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o los lactantes con MBPN (< 1,5 kg). Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS de 42 estudios (34 cohortes, 5 corte trasversal y 2 casos y controles) que incluyeron 89 638 recién nacidos en todos los entornos, como el hogar y el establecimiento de salud en un total de 21 países. Este investigó sobre el uso de la leche propia de la madre en comparación con la leche de fórmula para la alimentación de bebés prematuros o con bajo peso al nacer en los desenlaces sobre: mortalidad, infecciones graves, crecimiento, desarrollo neurológico y discapacidad. Del total de pacientes, 74 656 estaban en el grupo de fórmula y 14 982 en el grupo de leche materna. El estudio más grande (72 997 recién nacidos) de tipo observacional de todos los bebés menores de 32 semanas de gestación ingresados en 777 unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) en los EE. UU. aportó el 81 % de la muestra total el cual sólo informó sobre el crecimiento. Los estudios utilizaron una combinación de leches en los grupos de intervención y de comparación(33).

Como intervención, los 42 estudios utilizaron leche de fórmula como dieta única o predominante (> 50 %). Entre estos estudios, 24 estudios dieron leche de fórmula como única dieta, 13 fórmula mixta con leche de la propia madre, 5 fórmula mixta con leche de donante y leche de la propia madre, y 6 no indicaron si mezclaban leche de fórmula con otras leches. Veintiún estudios usaron fórmula para prematuros, 5 usaron fórmula para término, 2 usaron una combinación de fórmula para prematuros y término, y 14 no indicaron qué tipo de fórmula se usó. Para la comparación, los 42 estudios utilizaron la leche materna como dieta única o predominante (> 50 %). Entre estos estudios, 9 estudios dieron leche propia de la madre como única dieta, 17 mezclaron leche de la madre con leche humana de donante y el resto no indicó si mezclaban leche de la madre con otras leches. Veinte estudios usaron fortificantes, 6 no usaron fortificantes y 16 no indicaron si se proporcionaron fortificantes. Todos los recién nacidos recibieron sus alimentos desde el nacimiento hasta el alta o a los 28 días de edad. Veinticinco usaban nutrición parenteral, 10 no usaban nutrición parenteral y el resto no informó si usaba nutrición parenteral(33).

Al evaluar los desenlaces críticos, se observó poco efecto con el uso de la leche de fórmula sobre la mortalidad por todas las causas (OR 1,26; IC 95 % 0,91–1,76; I^2 50 %; certeza baja; 5 ensayos, 9625 recién nacidos) o en el resultado de infección grave (media de 31 días) (OR 1,52; IC 95 % 0,98-2,37; 15 estudios; 2572 recién nacidos, certeza muy baja por serio riesgo de sesgo e imprecisión). Sin embargo, en el momento del alta, hubo un triple efecto de la intervención en enterocolitis necrotizante en el último seguimiento (media de 44 días) (OR 2,99; IC 95 % 1,75-5,11; 15 estudios; 3013 participantes, evidencia de certeza baja por serio riesgo de sesgo). Hubo poco o ningún efecto sobre la capacidad cognitiva y el neurodesarrollo (DEM -1,30; IC 95 %: -3,53-0,93; 8 estudios; 1560 participantes; certeza muy baja por riesgo de sesgo e imprecisión seria) durante el último seguimiento (entre 91 y 416 semanas) y poco o ningún efecto sobre el lenguaje, en cuanto al neurodesarrollo entre grupos (DEM 0,02, IC 95 %: -0,39-0,43; 3 estudios; 587 recién nacidos; evidencia de certeza muy baja por riesgo de sesgo serio) (33).

Hubo poco o ningún efecto del uso de fórmula sobre el cambio desde el nacimien-

to hasta la puntuación z del peso al alta a los 52 días (DM 0,03; IC 95 % 0,15-0,21; 6 estudios, 74 130 participantes; evidencia de certeza muy baja por evidencia indirecta y serio riesgo de sesgo), poco o ningún efecto sobre la puntuación z del peso (DM 0,14; IC 95 % -0,76-1, 05; 3 estudios; 271 participantes, certeza muy baja por serio riesgo de sesgo) en el último seguimiento (rango de 39 a 416 semanas). También hubo poca o ninguna evidencia de aumento de la longitud (DM 0,33; IC 95 % -0,40-1,05; 9 estudios; 1048 participantes; evidencia de certeza muy baja por riesgo de sesgo serio e impresión seria), poca o ninguna evidencia de una diferencia en las puntuaciones z de longitud entre los grupos (DM 0,06; IC 95 % -0,81-0,92; evidencia de certeza muy baja; 3 estudios; 271 participantes) en el último seguimiento (rango de 39 a 416 semanas) y en relación al perímetro cefálico poca o ninguna diferencia (DM 0,26; IC 95 %: -0,35-0,87; 9 estudios; 1550 participantes; evidencia de certeza muy baja por serio riesgo de sesgo e imprecisión seria) en un rango de seguimiento de 45 días(33).

Evidencia local

En un estudio de casos y controles publicado en Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud de El Salvador año 2020(34) se incluyeron 64 casos y 64 controles de pacientes pretérmino de 1 año corregido, alimentados con sucedáneos de leche materna hasta los 6 meses de edad corregida, nacidos en el año 2017, con peso menor a 2000 g, inscritos en el Programa de Prematuros del Minsal, en el SIBASI de La Libertad. Los casos fueron niños que recibieron fórmula, y los controles niños con lactancia materna exclusiva hasta los 6 meses de edad corregida. El objetivo fue evaluar la relación de la alimentación con el desarrollo de enfermedades en prematuros atendidos en la red de salud del Sistema Básico de Salud Integral del departamento de La Libertad (contemplando 22 municipios). Se reportó que la alimentación con sucedáneos de leche materna en prematuros hasta los 6 meses de edad corregida, implica un riesgo de presentar diarreas (OR 1,6; IC 95 % 0,7-3,6), resfriado común (OR 2,4; IC 95 % 1,2-5), neumonía (OR 4,1; IC 95 % 1,5-11,1), peso inadecuado a los 6 meses (OR 1,3; IC 95 % 0,6-2,7) y al año de edad corregida (OR 1,6; IC 95 % 0,7-3,6). Para resfriado común, el riesgo es dos veces mayor en lactantes prematuros que consumen sucedáneos de leche materna, en comparación con los alimentados con lactancia exclusiva hasta los 6 meses de edad corregida. Para neumonía, el riesgo es cuatro veces mayor en lactantes prematuros que tienen alimentación con sucedáneos de leche materna, en comparación con los alimentados con lactancia exclusiva. Los resultados para las variables de diarreas y peso inadecuado a los 6 meses y al año de edad corregida, no fueron significativos(34).

Un Análisis de las Ventajas y Contribuciones Económicas de la Lactancia Materna año 2022 describe que la lactancia materna es la estrategia costo-efectiva más importante para la prevención de la mortalidad infantil y asegura una nutrición adecuada durante los primeros 1000 días de vida. En la última década, la prevalencia de la lactancia materna exclusiva ha aumentado desde un 31,4 % en 2008 hasta un 46,7 % en 2014. El PIB de El Salvador para el año 2020 fue de 24 563,02 millones de dólares, señalando que el ahorro social anual estimado - 96,9 millones- mostraría hasta un 0,39 % del PIB y un 4,98 % del gasto nacional en salud relacionado a la práctica de la lactancia materna(35).

En el sistema de salud se consideró un promedio de 3,4 millones USD de ahorros estimados por prevención de diarreas en un 20 %, las neumonías en 79 % y las otitis un 1 %. De los ahorros estimados, el 71 % corresponden a ahorros por consultas preventivas y el 29 % a ahorros en tratamientos ambulatorios. En el presupuesto nacional de salud del 2019 los ahorros fueron de 662 millones USD, equivalente al 0,53 % o el 18 % del presupuesto del Hospital Nacional de Maternidad del mismo año, equivalente a 19 millones USD. El ahorro per cápita para las tres morbilidades principales: enfermedades diarreicas agudas, infecciones respiratorias agudas y otitis, se ha estimado en aproximadamente 48 USD para consultas curativas y de 277 USD en hospitalizaciones. Las tres morbilidades principales se han reducido gracias a la contribución de la lactancia materna exclusiva de las cuales se ha estimado en aproximadamente en 50 871 consultas y 3641 hospitalizaciones(35).

Análisis de subgrupos

No hubo evidencia de una diferencia de subgrupos por edad gestacional, peso al nacer o tipo de leche en el grupo de control para ningún resultado crítico.

Balance riesgo-beneficio: hay evidencia de daños moderados por el uso de fórmula infantil en lugar de la propia leche materna: mayor enterocolitis necrosante y aumento de infecciones. Se consideró que el daño era más relevante que el beneficio que pudieron experimentar los bebés con el resultado en el aumento en el crecimiento.

Los beneficios de la leche materna utilizada como comparador en estos recién nacidos para prevenir mortalidad, infecciones, enterocolitis necrosante supera la intervención descrita (fórmula infantil).

Uso de recursos: un Análisis sobre las Ventajas y Contribuciones Económicas de la Lactancia Materna 2022 establece que los ahorros familiares se valoran en 93,4 millones USD anuales. Podría ahorrarse hasta 151 millones USD anuales si la práctica de LME se expandiera. Considerando los ahorros familiares, la contribución de la LM, equivale a dar 25 584 empleos formales con salario mínimo en el sector comercio durante un año. Estas contribuciones también pueden estimarse como el costo de aproximado de 460 918 canastas básicas urbanas o 644 236 canastas básicas rurales. Los ahorros sociales estimados rondan los 96,9 millones USD, de los cuales 93,4 millones USD corresponden a los ahorros familiares con una prevalencia de lactancia materna de 46,7 % y una mediana de la duración de la lactancia de 2,2 meses(35).

Para la lactancia se necesita leche materna que puede ser extraída, con la mano o un extractor manual el cual debe estar disponible. También se requieren suministros para la alimentación con sonda gástrica entre otros.

Valores y preferencias: una revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que es importante para los cuidadores una participación activa en este rol, conocer como apoyar en la atención para hacer frente en casa después del alta como mantener el contacto con sus bebés abrazarlos y tocarlos; recibir apoyo emocional y que puedan ser cubiertas las necesidades de información y apoyo por parte del personal de salud sobre cómo cuidarlos y amamantarlos de una forma correcta (20).

Dos revisiones cualitativas sobre opiniones de los padres sobre el cuidado de sus bebés muy prematuros en unidades de cuidados intensivos neonatales registran que apoyar al vínculo que se genera durante la lactancia materna es particularmente importante, ya que tiene consecuencias a largo plazo para la relación padre-hijo y el desarrollo del bebé, también resaltan la importancia de apoyar a las madres para extraer la leche y amamantar, e indican lo difícil que esto puede ser para algunas mujeres y sus parejas. La mayoría de los padres mencionaron las relaciones interpersonales con el personal como uno de los factores más importantes para reducir su ansiedad y estrés en los centros de atención donde deben acudir para estar con sus bebés. Los padres quieren participar en el cuidado del bebé percibiendo temor por la nueva experiencia; sin embargo, saben que el proceso para alimentarlos exige que también lo realicen en horarios nocturnos (36), (37).

Otros estudios informan sobre las dificultades que presentan las madres para proporcionar su leche cuando ella y su bebé regresan a casa del hospital, incluidas las dificultades para equilibrar los compromisos laborales, la licencia de maternidad, la alimentación nocturna y el apoyo de la pareja (20).

Aplicabilidad y viabilidad: se describen diversas dificultades relacionadas con la lactancia materna y la extracción de leche materna en los centros de atención y estos pueden incluir la falta de privacidad, los sentimientos de estrés e insuficiencia de las madres y las familias(38). Otros estudios informan problemas en el abastecimiento de agua limpia para reconstituir la fórmula infantil y lavar los recipientes en entornos de recursos limitados(39), (40).

Expresan que esta recomendación será aceptada por el resto de profesionales y coinciden en que es viable; sin embargo, expresan que se debe capacitar a las madres sobre los beneficios que la lactancia brinda a sus bebés y que siempre que sea posible esta debe de procurarse primariamente y si esta no puede obtenerse de manera directa, debe obtenerse mediante extracción directa y proveer a los bebés por otros medios.

PREGUNTA 3. ¿Cuál es la eficacia y la seguridad del uso de fórmula infantil comparada con la leche humana donada, desde el nacimiento hasta los seis meses de edad en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ● Rc	3	Se recomienda que cuando la propia leche de la madre no está disponible, se use la leche humana de donante para la alimentación de bebés prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), incluidos los bebés muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg). **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○**
PBP ●	✓	La leche de la propia madre siempre es la más indicada para su recién nacido.

Resumen de evidencia

La evidencia de efectividad se derivó de una RS 12 ECA con 1879 lactantes(41), cuyo objetivo fue determinar el efecto de la alimentación con fórmula en comparación con la leche materna de donante sobre el crecimiento y el desarrollo en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer (BPN) en ocho países (Austria, Canadá, Finlandia, Hungría, Italia, los Países Bajos, Estados Unidos y Reino Unido) donde se evaluaron como desenlaces primarios el crecimiento, neurodesarrollo y como desenlaces secundarios la mortalidad, enterocolitis necrotizante e incidencia de infección invasiva. Los ensayos variaron según el tipo de fórmula (término o prematuro y si la intervención era una dieta única o un complemento de la leche materna). 4 ECA compararon la alimentación con fórmula a término versus leche materna de donante no fortificada. 8 ECA compararon la alimentación con fórmula para prematuros versus leche materna de donante, ya sea como única dieta o como complemento de la leche materna. Los ensayos variaron según el tipo de leche materna del donante y si los alimentos con leche materna de la donante estaban enriquecidos con nutrientes o no. 5 ECA usaron lecha materna de donantes recolectada de madres que habían dado a luz a un RN a término. En todos los ensayos excepto en uno, se pasteurizó la leche humana de donante. Los alimentos se asignaron durante varias semanas o hasta que los lactantes participantes alcanzaron un peso corporal específico (generalmente >2 kg). Un ensayo usó el alimento asignado solo durante los primeros diez días después del nacimiento (o antes si el neonato fue transferido desde el centro de reclutamiento). Luego, los bebés recibieron fórmula para prematuros si la leche de su propia madre era insuficiente. En cuanto a los desenlaces primarios el grupo alimentado con fórmula recuperó el peso al nacer más rápidamente (DM -3,08 días; IC 95 % -4,38 a -1,77; I^2 37 %; 3 ensayos; 236 participantes), en cuanto a la tasa de aumento de peso, los lactantes alimentados con fórmula tuvieron una mayor tasa de aumento de peso (DM 2,51; IC 95 % 1,93-3,08 g/kg por día; I^2 90 %; nueve ensayos; 1028 participantes; certeza moderada por seria inconsistencia), para el desenlace de crecimiento lineal se observa (DM 1,21; IC 95 % 0,77-1,65 mm/semana; I^2 68 %; ocho ensayos; 820 participantes; evidencia de certeza moderada. Existieron diferencias significativas de subgrupos con el tamaño del efecto más grande para la comparación de fórmula para prematuros con leche materna de donante no fortificada (DM 2,01; IC 95 % 1,21-2,81 mm por semana). Para el desenlace de crecimiento de la cabeza, los lactantes alimentados con fórmula tuvieron una mayor tasa de aumento del perímetro cefálico occipitofrontal, pero con una gran heterogeneidad en la estimación de este efecto (DM 0,85; IC 95 % 0,47-1,23 mm por semana; 8 ECA; 894 lactantes; I^2 74 %; certeza moderada por seria inconsistencia. Para el desenlace de crecimiento a largo plazo, ni los estudios individuales, ni los metanálisis de los datos de ambos estudios mostraron diferencias en el peso, la longitud o el perímetro cefálico a los nueve meses, 18 meses o 7,5 a ocho años después del término. En cuanto discapacidad severa del neurodesarrollo se evaluó en niños de 18 meses después del término en 2 ECA,

en los cuales no mostraron una diferencia (RR 1,21; IC 95 % 0,62-2,35; 2 ECA; 400 participantes; certeza moderada; I^2 17 %)(41).

En cuanto al desenlace de mortalidad para los lactantes alimentados con fórmula, se muestra poco o ningún efecto sobre esta en todas las causas al alta hospitalaria (RR 1,10; IC 95 % 0,8-1,5; 7 ECA; 1527 lactantes; certeza moderada por seria imprecisión), para el desenlace de enterocolitis necrotizante en el grupo alimentado con fórmula, se registra un aumento en el riesgo de enterocolitis necrotizante al momento del alta hospitalaria (RR 1,87; IC 95 % 1,23-2,85; 9 ECA; 1675 participantes; I^2 14 %; certeza moderada por seria imprecisión) y poca o ningún efecto sobre el riesgo de infección invasiva al alta hospitalaria (RR 0,94; IC 95 % 0,79-1,12; 5 ECA; 1025 participantes; certeza moderada por seria imprecisión). De acuerdo a los resultados, la RS concluyó que alimentar a los RN prematuros con fórmula artificial en lugar de la leche materna de la propia madre cuando esta no esté disponible se asocia con tasas de crecimientos más rápidos, pero con un aumento al doble de riesgo de enterocolitis necrotizante(41).

Balance riesgo-beneficio: la evidencia descrita muestra daños en desenlaces críticos evaluados (enterocolitis necrotizante e intolerancia a la vía oral) por el empleo de fórmula infantil comparada con leche humana donada. Además, se evidenció un poco o ningún efecto en la mortalidad y la discapacidad del desarrollo neurológico a los 18 meses de edad. Los panelistas expresan que los beneficios de las intervenciones evaluadas (fórmulas infantiles) no superan los riesgos.

Uso de recursos: para contar con la leche humana donada requiere acceso a un banco de leche humana donde la leche pueda ser analizada, pasteurizada y transportada de manera segura siendo necesario contar con una infraestructura adecuada, equipos e insumos para la evaluación de los donantes, extracción de la leche, manipulación, almacenamiento, pruebas de pasteurización y pruebas posteriores a esta. Además, se requieren de otros insumos para proveer la alimentación a los recién nacidos.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias del cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó, que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). Otros estudios informan sobre los facilitadores y las barreras para donar y recibir leche humana de donante(42), (43), (44), (45). Estos registran aspectos sobre las preferencias por recibir leche humana en lugar de artificial, preocupaciones sobre el efecto de la pasteurización y el transporte, y preocupaciones de que se reduzca el suministro de leche materna de la propia madre(42), (43), (44), (45). Las pacientes expresan que el beneficio de que sus bebés recibieran leche materna les daba la sensación de que su nutrición sería adecuada; sin embargo, los bebés que no tienen a sus madres cerca pueden recibir el mismo beneficio al contar con bancos de leche humana disponible para ellos.

Aplicabilidad y viabilidad: un censo de bancos de leche de una revisión sistemática de la literatura reportó 572 bancos de leche a nivel mundial en 60 países, la mayoría en países de ingresos altos(42). Los profesionales expresan que el país cuenta con bancos de leche humana para proveer a la población de recién nacidos que requieran leche humana que cumplan con los estándares de calidad para su manipulación, almacenamiento y transporte, siendo segura para los bebés; además, se han creado centros recolectores para mantener una cantidad de leche suficiente que ofrecer. Manifiestan que, se debe incentivar a la población de mujeres que están en capacidad de donar que lo realicen para que sea sostenible el abastecimiento de la misma y reiteran la importancia de que se fortaleza la capacidad instalada de las instituciones prestadoras de servicios de salud que cuentan con bancos y centros recolectores de leche humana para que cuenten siempre con insumos necesarios para su producción. Expresan que el resto de los profesionales aceptarán la recomendación, ya que es una intervención que se está realizando en el país con la creación de los bancos de leche humana y que es promovida en las neonatologías del país.

PREGUNTA 4. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de la leche humana con fortificante multicomponente (de origen humano o no humano) comparado con leche humana sin fortificante multicomponente, en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ● Rc	4	La fortificación multicomponente de la leche humana no se recomienda de forma rutinaria para todos los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), pero se recomienda para los lactantes muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg) que se alimentan con la propia leche de la madre o leche humana de donante. Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Resumen de evidencia

Una revisión sistemática donde se identificaron 18 ensayos clínicos sobre el enriquecimiento con múltiples nutrientes de la leche humana para lactantes prematuros(46), cuyo objetivo fue determinar si la leche materna humana enriquecida con nutrientes múltiples mejora resultados importantes (incluidos el crecimiento y el desarrollo) en comparación con la leche materna no enriquecida para los lactantes prematuros sin aumentar el riesgo de efectos adversos como la intolerancia alimentaria y la enterocolitis necrosante realizada en 11 países (Brasil, Canadá, Dinamarca, Egipto, India, Italia, Omán, Sudáfrica, Suecia, Reino Unido y EE. UU.) e incluyó 1456 participantes que en su mayoría eran prematuros (<32 semanas de gestación) o MBPN (<1,5 Kg), mostró una tasa estadísticamente significativamente mayor de aumento de peso en el grupo de intervención (fortificante) (DM 1,76; IC 95 % 1,30-2,22 g/kg/d; 14 ensayos clínicos; 971 participantes; I^2 72 %; certeza baja por riesgo de sesgo serio), aumento en la longitud (DM 0,11 cm/semana; IC 95 % 0,08-0,15; 10 ensayos clínicos; 741 participantes; certeza baja por seria inconsistencia y riesgo de sesgo serio) y perímetro cefálico (DM 0,06 cm/semana; IC 95 % 0,03-0,08; 11 ensayos clínicos; 821 participantes; certeza de evidencia baja por riesgo de sesgo serio) al alta hospitalaria. En cuanto al neurodesarrollo, evidencia de poco o ningún efecto sobre el IMD (BSID-II) a los 18 meses de edad (DM 2,20; IC 95 %: -3,35-7,75; 1 ensayo clínico; 245 participantes; certeza moderada). La evidencia de certeza moderada de un ensayo con un total de 245 participantes sugiere poco o ningún efecto sobre el IDP (BSID-II) a los 18 meses de edad (DM 2,40; IC 95 % -1,90-6,70; 1 ensayo clínico; 245 participantes; certeza moderada). Para los desenlaces secundarios, al evaluar la mortalidad, se indicó un aumento en la mortalidad por todas las causas al momento del alta (RR 2,33; IC 95 % 0,16-34,76; 2 ensayos; 375 participantes; certeza muy baja por seria inconsistencia; impresión y riesgo de sesgo serio) y un aumento de la enterocolitis necrosante al alta hospitalaria (RR 1,37; IC 95 % 0,72-2,63; 13 ensayos; 1110 participantes; certeza baja por seria impresión y riesgo de sesgo alto). Además, hubo poco o ningún efecto sobre la duración de la estancia hospitalaria en semanas (DM -0,07; IC 95 % -0,35-0,21; 6 ensayos; 526 lactantes) o intolerancia alimentaria (RR 1,05; IC 95 % 0,65-1,67; 7 ensayos; 453 participantes) (46).

No hubo suficientes estudios para evaluar el efecto de la edad gestacional y el peso al nacer y el tipo de fortificante(46).

Balance riesgo-beneficio: la evidencia descrita muestra beneficios del uso de fortificante multicomponente en desenlaces relacionados con el aumento de peso, longitud y la medición del perímetro cefálico en lactantes muy prematuros o de muy bajo peso al nacer, pero con una evidencia incierta sobre la mortalidad y la enterocolitis necrotizante además de poco o ningún efecto sobre la discapacidad en el neurodesarrollo. Los panelistas expresan que los beneficios de la intervención evaluada (leche humana con fortificante multicomponente) superan los riesgos en la población descrita.

Uso de recursos: llevar a cabo la intervención, es necesario contar con el fortificante, el cual debe ser un fortificante estándar de varios componentes y que contenga cantidades similares de carbohidratos, proteínas y micronutrientes especialmente formulado para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer. Además de instalaciones adecuadas y seguras para su preparación se requiere de suministros para la alimentación y contar con personal capacitado para que la mezcla sea segura con la calidad requerida.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No se encontró otra evidencia acerca de si las familias valoran los alimentos enriquecidos en lugar de los no enriquecidos para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer, o encuentran los alimentos enriquecidos más o menos aceptables que los no enriquecidos.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales expresan que el poder fortificar la leche humana ofrece beneficios a los prematuros o recién nacidos de bajo peso; sin embargo, se requiere incorporar al cuadro básico de medicamentos para que pueda ser de uso en las neonatologías cuando se requiera conforme a todos los estándares de cuidados y calidad para reducir riesgos. Es indispensable informar a los padres sobre los beneficios y riesgos del uso de agentes fortificadores multicomponentes.

PREGUNTA 5. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de fórmula enriquecida con nutrientes (o fórmula para prematuros) comparado con fórmula no enriquecida con nutrientes (o fórmula para recién nacido de término) para prematuros desde el nacimiento hasta los seis meses de edad?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	5	Se recomienda la fórmula para prematuros enriquecida con nutrientes para los lactantes muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg) a la fórmula no enriquecida, cuando no se dispone de leche materna ni de donantes humanos. Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯

Resumen de evidencia

Para dar respuesta a la pregunta, se obtuvo evidencia de una RS(47), cuyo objetivo fue comparar los efectos de la alimentación con fórmula enriquecida con nutrientes versus fórmula estándar sobre el crecimiento y desarrollo de los RN prematuros. Se incluyeron 7 estudios entre ECA y cuasi-aleatorios con un total de 590 RN prematuros (menos de 37 semanas de gestación al nacer) alimentados con fórmula (exclusivamente o como complemento de la leche materna humana) durante la hospitalización del parto, determinando como intervención fórmula enriquecida con nutrientes definida como aquella de contenido energético > 72 kcal/ 100 mL y contenido proteico >1,7 g/100 mL y como comparador la fórmula estándar establecida como contenido energético ≤ 72 kcal/100 mL y contenido protéico < 1,7 g/100 mL. La mayoría de los participantes eran RN prematuros, clínicamente estables y con un peso al nacer inferior a 1850 g. Pocos eran extremadamente prematuros, con un peso al nacer extremadamente bajo o con restricción del crecimiento. Se excluyeron de la participación a los lactantes con anomalías congénitas y aquellos con problemas respiratorios, gastrointestinales o neurológicos. Seis ensayos evaluaron el uso de fórmula enriquecida con nutrientes versus fórmula estándar como única dieta; uno evaluó el uso de fórmula suplementaria a la leche humana. Las fórmulas generalmente se comenzaron cuando se evaluó que los bebés estaban clínicamente estables y capaces de tolerar la alimentación enteral. Los participantes del ensayo continuaron recibiendo la fórmula de intervención o de control durante varias semanas o hasta que alcanzaron un peso específico (por lo general, alrededor de 2 kg). La mayoría de los ensayos estipularon un volumen objetivo de ingesta de leche para ambos grupos (típicamente de 150 a 180 mL/kg por día). En cuanto a los desenlaces evaluados, se encontró para el desenlace de aumento de peso, un aumento más rápido al momento del alta entre los lactantes alimentados con fórmula enriquecida con nutrientes (DM 2,43 g/kg/d; IC 95 % 1,60-3,26; 6 ECA; 440 participantes; certeza baja con I^2 46 %), para el desenlace de tasa de aumento de longitud al momento del alta el metanálisis no mostró un efecto estadístico significativo (5 ECA; 386 participantes; DM 0,22 mm/semana; IC 95 % -0,70-1,13; I^2 67 %; certeza baja), cuando se evaluó la tasa de aumento del perímetro cefálico, el metanálisis mostró que el crecimiento del perímetro cefálico fue más rápido entre los lactantes alimentados con fórmula enriquecida con nutrientes: DM 1,04 mm/semana; IC 95 % 0,18-1,89; I^2 57 %. En cuanto al neurodesarrollo se informó de un aumento en índice de desarrollo mental (Bayley) a los 18 meses (DM 2,81; IC 95 % -1,44-7,06; 2 ECA; 310 participantes; certeza moderada), se informó además un aumento en el índice de desarrollo psicomotor a los 18 meses (DM 6,56; IC 95 % 2,87-10,26; 2 ECA; 310 participantes; certeza baja). En cuanto a los desenlaces secundarios evaluados para el desenlace de mortalidad se reporta poco o ningún efecto (RR 1,12; IC 95 % 0,65-1,93; 2 ECA; 424 participantes; I^2 0 %; calidad de evidencia baja por un riesgo de sesgo muy serio) y para el desenlace de enterocolitis necrotizante se observó una disminución del riesgo al momento del alta (RR 0,72; IC 95 % 0,41-1,25; 3 ECA; 489 participantes; I^2 18 %, certeza baja) (47).

Análisis de subgrupos

No hubo estudios suficientes para el análisis por edad gestacional y peso al nacer, ni se pudieron evaluar las diferencias para todos los resultados críticos.

Balance riesgo-beneficio: la evidencia descrita muestra beneficios pequeños con el uso de la intervención como aumento de peso, de la circunferencia cefálica y de discapacidad en el neurodesarrollo, no se reportaron daños. Los panelistas expresan que los beneficios de la intervención evaluada mostró poco o ningún efecto sobre desenlaces críticos como la mortalidad y enterocolitis necrotizante.

Uso de recursos: para llevar a cabo la intervención, es necesario contar con el principal producto necesario que es la fórmula para prematuros, que debe ser una fórmula estándar, formulada especialmente para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer. Se debe garantizar que la preparación de dichas fórmulas sean realizadas en zonas seguras y que se cuenten con insumos para suministrarla.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No se encontró ninguna otra evidencia específica relacionada de como las familias valoran los alimentos fortificados para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer.

Aplicabilidad y viabilidad: expresan los profesionales que siempre la primera opción para los recién nacidos es la leche materna o humana donada por lo que hay que incentivar y apoyar a las madres para que la brinden a los bebés; por lo tanto, el uso de la formula se debe limitar a la no disponibilidad de esta, además de que debe estar establecida para los lactantes muy prematuros o con muy bajo peso al nacer. Los profesionales consideran que las recomendaciones pueden ser fácilmente aceptadas por los clínicos y por los pacientes al conocer el beneficio en sus bebés; sin embargo, se deben garantizar espacios adecuados para preparación de las fórmulas en las mejores condiciones.

PREGUNTA 6. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del inicio temprano de la alimentación enteral (< 72 horas) comparado con el retraso en el inicio de la alimentación enteral (> 72 horas) en la población de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	6	Se recomienda que los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), incluidos los muy prematuros (< 32 semanas de gestación) y los de MBPN (< 1,5 kg), sean alimentados lo antes posible desde el primer día después del nacimiento. Los bebés que pueden amamantar deben ser colocados directamente al pecho de la madre lo antes posible después del nacimiento. Los bebés que no pueden amamantar deben recibir leche materna extraída de la propia madre tan pronto como esté disponible. Si no se dispone de leche de la propia madre, se debe administrar leche humana de donante siempre que sea posible. El inicio de la alimentación enteral debe estar sujeta a la estabilidad hemodinámica del paciente según criterio médico. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○**

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS que incluyó 14 ECA con 1505 participantes(48), sobre la alimentación enteral temprana para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer, donde se comparó la alimentación enteral temprana con la tardía (> 72 horas). Los recién nacidos eran todos de bajo peso al nacer < 2500 g o prematuros < 37 semanas de EG en la UCIN hospitalarios en Canadá, Estados Unidos, Chile, Colombia, India, Países Bajos, España, Emiratos Árabes Unidos y Reino Unido. Sólo un estudio incluyó lactantes muy prematuros (< 32 semanas). La alimentación enteral se definió como la alimentación con cualquier tipo de leche (leche propia de la madre, leche humana de donante o fórmula para prematuros o nacidos a término). El tiempo de iniciación precoz osciló entre 1 y 3 días después del nacimiento y el tiempo de inicio tardío osciló entre 4 y 15 días después del nacimiento. Un estudio inició la alimentación el día 1, ocho estudios la iniciaron el día 2 y cuatro estudios la iniciaron el día 3. Los volúmenes de alimentación enteral oscilaron entre 5 y 25 mL/kg al día. Sólo dos estudios proporcionaron a los bebés alimentación > 15 mL/kg al día. Un ensayo proporcionó lactancia materna directa, mientras que en 13 estudios dieron alimentación por sonda nasogástrica u orogástrica. Tres estudios administraron a los bebés leche de fórmula materna y los 10 restantes dieron una mezcla de leches (es decir leche materna, leche humana de donante y/o leche de fórmula). Todos los lactantes recibieron nutrición parenteral suplementaria en el grupo de iniciación tardía, excepto un estudio que no especificó. Los resultados obtenidos en el último seguimiento (alta o 28 días) en cuanto a la mortalidad, cuando se comparó el inicio temprano de alimentación enteral < 72 horas versus el inicio tardío de la alimentación > 72 horas, mostró una disminución (RR 0,69; IC 95 % 0,48-0,99; 12 ensayos clínicos; 1292 participantes; I^2 50 %; certeza moderada por riesgo de sesgo serio), en cuanto al desenlace de sepsis, se evidenció poco o ningún efecto al alta (RR 0,90; IC 95 % 0,54-1,52; 5 ECA; 626 participantes; I^2 51 %; certeza baja por serio riesgo de sesgo e imprecisión) , en la enterocolitis necrotizante (RR 1,05; IC 95 % 0,75-1,46; I^2 50 %; evidencia de certeza baja, 13 ensayos; 1484 participantes) poca o ninguna diferencia y una disminución al alta de hemorragia intraventricular (RR 0,48; IC 95 % 0,18-1,25; 1 ECA; 84 participantes; certeza muy baja por seria inconsistencia e impresión y riesgo de sesgo alto). En cuanto al crecimiento, al momento del alta, muestra poca o ningún efecto sobre sobre el peso (en gramos) en el último seguimiento (a la edad cronológica de 6 a 12 semanas) con una diferencia media -49,02 g (IC 95 % -149,65-51,61; I^2 50 %; certeza baja, 3 ensayos; 142 participantes). La diferencia media, medida al alta o a las 32 semanas de edad cronológica, en el perímetro cefálico reportó poca o ningún efecto (DM -0,56; IC 95 %

-1,18-0,06; I^2 50 %; 2 ensayos; 82 participantes; certeza muy baja), para el desenlace de longitud, mostró poca o ninguna ganancia en el último seguimiento (a la edad cronológica de 32 semanas) (DM -0,62 cm; IC 95 % -1,51-0,27; 2 ensayos; 82 participantes; I^2 50 %; certeza muy baja). La diferencia media en los días de tiempo para recuperar el peso al nacer fue de 0,26 días (IC 95 % -0,63-1,15; I^2 18 %; 7 ensayos; 569 participantes; certeza baja) teniendo poco o ningún efecto sobre este, para la intolerancia alimentaria, hubo poco o ningún efecto al momento del alta (cociente de riesgos RR 1,03; IC 95 % 0,66-1,60; 2 ensayos; 187 participantes; I^2 50 %, certeza baja) y disminuyó la duración de los días de hospitalización (DM -3,20 días; IC 95 % -5,74 a -0,66; 10 ensayos; 1100 participantes; I^2 19 %; certeza moderada) (48).

Balance riesgo-beneficio: se evidencia beneficios moderados con el inicio de la alimentación temprana comparada con la tardía con una disminución en desenlaces críticos como mortalidad, lactancia materna y hemorragia intraventricular con poco efecto sobre la sepsis, enterocolitis necrosante, crecimiento e intolerancia alimentaria. El GDG expresa que los beneficios de la intervención evaluada es consistente; sin embargo, no se menciona en la mayoría de los estudios incluidos la estabilidad de los bebés (48) por lo que es fundamental la evaluación del clínico para iniciar la alimentación en los bebés en condiciones no estables.

Uso de recursos: los profesionales expresan que el implementar una alimentación temprana requiere que se cuente con personal que brinde apoyo a las madres para que provean la alimentación desde el nacimiento de los bebés.

Valores y preferencias: la revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). Otros estudios reportan hallazgos relacionados con las barreras, los facilitadores, las preferencias, los valores y la aceptabilidad del inicio temprano y tardío de la alimentación enteral para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer(49), (50). El retraso en el inicio de la alimentación incluye diversos causales entre los que se pueden mencionar las prácticas culturales de desechar el calostro, dolor e incomodidad después del parto y preocupación por la madurez del desarrollo del bebé, incluida la incapacidad del bebé para digerir la leche. Aspectos importantes a incluir para promover el inicio temprano incluyen la importancia de brindar atención al bebé lo antes posible y las preocupaciones sobre el uso de vías intravenosas, agua dextrosada, nutrición parenteral total y la falta de otro apoyo nutricional(49), (50).

Aplicabilidad y viabilidad: la recomendación será aceptada por otros profesionales, sin embargo, se debe contar con personal de salud en todos los establecimientos y niveles de atención para que se apoye a la madre a realizar una técnica adecuada de la lactancia y conozca los beneficios de una alimentación temprana para que pueda continuarla en su hogar cuando el bebé esté de alta.

PREGUNTA 7. ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la alimentación enteral programada comparada con la alimentación basada en las señales de los bebés prematuros o bajo peso al nacer?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	7	En los establecimientos de salud, se recomienda la alimentación enteral programada en lugar de la alimentación basada en las señales de los bebés prematuros nacidos menores de 34 semanas de gestación, hasta que sea dado de alta. Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS y metaanálisis que incluyó 11 ECA con 662 participantes y los datos de 8 ECA con una población de 455 participantes que se agruparon en el metaanálisis desarrollado en 4 países (Estados Unidos, Canadá, Irán e Israel)(51). El objetivo fue evaluar los efectos de la alimentación de respuesta en comparación con la alimentación programada en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer que incluyeron lactantes prematuros (< 37 semanas) y BPN (< 2,5 kg). Solo un estudio reclutó exclusivamente a recién nacidos prematuros de menos de 32 semanas de gestación, cinco estudios incluyeron a recién nacidos moderadamente prematuros nacidos a las 34 semanas o menos y tres estudios incluyeron a cualquier recién nacido prematuro (< 37 semanas de gestación). Todos los estudios se realizaron en UCIN y la alimentación estuvo a cargo de los trabajadores de la salud que implementaron directamente un protocolo de alimentación programada o receptiva independientemente de la presencia de un miembro de la familia. Los regímenes de alimentación programados realizados fueron de 2 a 3 horas en la mayoría y los volúmenes oscilaron entre 120 y 180 mL/kg por día. Los estudios implementaron la intervención por duraciones variables, siendo el mínimo de 3 días y el máximo hasta el alta hospitalaria. La duración de la hospitalización varió de 10 a 115 días entre los estudios. En cuanto a los desenlaces evaluados, se informó en relación a la velocidad de aumento de peso al alta de una disminución (en gramos por día) con una diferencia media de -2,80 g por día (IC 95 % -3,39 - -2,22; I^2 50 %; certeza baja; 213 participantes), y poca o ningún efecto sobre el aumento de peso (g/kg por día) con un DM -0,99 g/kg por día (IC 95 % -2,45-0,46; I^2 74 %; 5 ensayos; 372 participantes; certeza muy baja por seria inconsistencia) cuando la velocidad de aumento de peso se ajustó según el peso corporal. Además, se mostró poco o ningún efecto sobre el peso (en gramos) al momento del alta hospitalaria DM -22,21 g (IC 95 % -130,63-86,21; 3 ensayos; 183 participantes; I^2 41 %; certeza baja por seria impresión y serio riesgo de sesgo de los estudios). Para el desenlace de hospitalización, no se observa una disminución en la duración de esta hasta el alta con una DM -1,42 días (IC 95 % -5,43-2,59; 5 ensayos; 342 participantes; I^2 88 %; certeza muy baja por seria imprecisión; inconsistencia y riesgo de sesgo)(51).

No hubo ensayos que evaluaran la longitud, circunferencia cefálica, mortalidad, la morbilidad o el neurodesarrollo.

No hubo estudios suficientes para evaluar el efecto de la EG y el peso al nacer.

Balance riesgo-beneficio: la evidencia muestra pequeños beneficios en la alimentación receptiva (incluyen llanto, movimientos de la mano y la boca, succión y vigilia) como una disminución en los días de ingresos hospitalarios en los estudios de lactantes < 34 semanas de gestación. Sin embargo, se describieron algunos eventos desfavorables como la disminución en la ganancia de peso en gramos al alta y una disminución de la velocidad de aumento de peso en gramos por día y gramos por kg por día.

Uso de recursos: no se encontró evidencia relacionada a esta intervención, sin embargo, se necesita de profesionales de salud para que brinden apoyo a las madres y brinden alimentación a los recién nacidos.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del

bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No se encontró ninguna evidencia específica con relación a cuanto valoran las familias la alimentación receptiva o si su preferencia es mayor por esta que por la programada en los bebés prematuros o de bajo peso al nacer. Sin embargo, los bebés nacidos antes de las 34 semanas de gestación pueden alimentarse cada 2 o 3 horas. Los bebés nacidos a las 34 semanas de gestación o más pueden ser alimentados cada 3 a 4 horas o mediante alimentación reactiva. En casa no hay horarios recomendados, ya que las madres o cuidadores de estos recién nacidos pueden proveer la alimentación según sus preferencias siempre que se satisfaga la necesidad del bebé.

Aplicabilidad y viabilidad: la recomendación será aceptada por otros profesionales, sin embargo, se debe contar con personal de salud en todos los establecimientos y niveles de atención para que se apoye a la madre a realizar una técnica adecuada de la lactancia y conozca los beneficios de una alimentación temprana para que pueda continuarla en su hogar cuando el bebé este de alta.

La alimentación programada para los bebés prematuros o con bajo peso al nacer es variable, la programación regularmente es proporcionar alimentación cada 2 a 3 horas con volúmenes de 80 a 200 mL/kg por día para bebés nacidos antes de las 34 semanas de gestación. La alimentación receptiva requiere sensibilidad y observación cuidadosa del comportamiento del bebé y se implementa más comúnmente en entornos con guarderías de cuidados especiales y UCIN bien dotados de personal(52).

PREGUNTA 8. ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la administración de alimentación enteral por un método de avance rápido (≥ 30 mL/kg por día) comparado con avance lento de los alimentos enterales (< 30 mL/kg por día) en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	8	Se recomienda en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer (BPN), incluidos los muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o MBPN (< 1,5 kg), que necesitan ser alimentados con un método alternativo distinto a la alimentación directa al seno materno (por ejemplo, alimentación por sonda orogástrica o alimentación con jeringa), los volúmenes de alimentación se pueden aumentar hasta 30 mL/kg por día. Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Resumen de evidencia

La evidencia se extrajo de una RS y metanálisis que incluyó 12 ECA(53), con un total de 4291 participantes cuyo objetivo fue evaluar los efectos del avance rápido de la alimentación (> 30 mL/kg/ por día) en comparación con el avance lento de la alimentación (< 30 mL/kg por día) en los resultados de mortalidad, morbilidad, crecimiento y desarrollo neurológico en lactante prematuros o con bajo peso al nacer. Todos los estudios incluyeron RN < 1,5 Kg o < 32 semanas de gestación también cinco estudios incluyeron RN más grandes que pesaban entre 1,5 y 2,0 Kg al nacer. Los ensayos se realizaron en los Estados Unidos (dos), Irlanda (uno), Irán (uno), Turquía (uno), India (cuatro), Colombia (uno), Bangladesh (uno) y Sudáfrica (uno). El ensayo realizado en Irlanda sobre La Velocidad de Aumento de Alimentos Lácteos (SIFT) fue el ensayo más grande (2973 participantes)(54). La mayoría de los estudios incluyeron lactantes clínicamente estables y excluyeron a aquellos con asfixia perinatal o trastornos de inestabilidad hemodinámica. Los recién nacidos se asignaron al azar del día 1 al 3 de vida. En la intervención (rápido avance) los incrementos de alimentación variaron de 30 a 40 mL/kg por día y en la comparación (avance lento) los incrementos de alimentación variaron de 15 a 30 mL/kg por día. Los resultados en el desenlace de mortalidad por todas las causas mostró una disminución al alta hospitalaria (RR 0,93 IC 95 % (IC 95 % 0,73 - 1,18; 11 ensayos; 4132 participantes; I^2 18 %; certeza moderada por seria imprecisión) y en la apnea al momento del alta hospitalaria (RR 0,72; IC 95 % 0,47-1,12; 2 ECA; 153 participantes; certeza baja por seria impresión y riesgo de sesgo serio), poco o ningún efecto sobre la enterocolitis necrosante (RR 0,89; IC 95 % 0,68-1,15; 12 ECA; 4291 participantes; I^2 50 %; certeza moderada por seria imprecisión), disminución de sepsis al alta (RR 0,92; IC 95 % 0,83-1,03; 9 ensayos; 3648 participantes; I^2 50 %; evidencia de certeza moderada). En cuanto al crecimiento, los bebés del grupo de avance rápido, tardaron 3,69 días menos (IC 95 % -4,44 - -2,95; 6 ensayos; 993 participantes; I^2 70 %; evidencia de certeza alta) para recuperar el peso que el grupo control, hubo poco o ningún efecto sobre la puntuación z del peso al alta (DM 0,0; IC 95 % -0,08-0,08; 1 ensayo; 2793 participantes; I^2 NA; evidencia de certeza baja por seria inconsistencia e imprecisión), poco o ningún efecto sobre el aumento de peso diario (DM 0,5 g/kg por día; IC 95 % -1,2-2,2; 1 ensayo; 131 participantes; I^2 NA; evidencia de certeza baja), poco o ningún efecto sobre el aumento de peso al alta (en gramos) (DM -29 g; IC 95 % -75-17; 1 ensayo; 100 participantes, I^2 NA; certeza baja) y poco o ningún efecto sobre la puntuación z del perímetro cefálico (DM -0,1; IC 95 % -0,22-0,02; 1 ensayo; 2793 participantes; I^2 NA; certeza baja). No hubo ensayos que evaluaran la longitud corporal(53).

Para el desenlace de discapacidad del neurodesarrollo a los 24 meses, se informó poco o ningún efecto (RR 1,12; IC 95 % 0,98-1,27; 1 ensayo; 2325 participantes; I^2 NA; certeza baja por seria inconsistencia e impresión) y en el desenlace de intolerancia alimentaria, hubo poco o ningún efecto (0,92; IC 95 % 0,77-1,10; I^2 50 %; evidencia de certeza moderada; 8 ensayos; 1114 participantes). Además, los lactantes asignados al azar a los grupos de avance rápido en la alimentación pasaron en prome-

dio DM 3,08 días menos en el hospital que los de los grupos de avance de alimentación lento. (IC 95 % - 4,34 a -1,81; I^2 70 %; 7 ensayos; 3864 participantes; certeza moderada) (53).

Balance riesgo-beneficio: la evidencia describe beneficios relacionados a la apnea, disminución en la estancia hospitalaria y el tiempo para recuperar el peso al nacer y poco efecto en cuanto a otros resultados críticos ante la intervención como la mortalidad la ECN, sepsis o intolerancia alimentaria, siendo mayor los beneficios que los riesgos. Los estudios que incluyó la revisión sistemática se realizaron en entorno hospitalario.

Uso de recursos: los profesionales expresan que el implementar la intervención requiere que se cuente con personal capacitado que provee la alimentación a los bebés con un método alternativo distinto a la alimentación directa al seno materno (por ejemplo, alimentación por sonda orogástrica o alimentación con jeringa) a la velocidad adecuada y brindar el seguimiento mientras se encuentre ingresado.

Valores y preferencias: la revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer, informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No se encontró evidencia específica acerca de si las familias valoran el avance de alimentación rápido versus lento para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si encuentran las diferentes tasas más o menos aceptables.

Aplicabilidad y viabilidad: la recomendación será aceptada por otros profesionales, sin embargo, se debe considerar que el avance de la alimentación debe basarse en el juicio clínico para estos lactantes y que se considere que el planteamiento de la evidencia se limitó a estudios donde el entorno era hospitalario.

PREGUNTA 9. ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la lactancia materna exclusiva por menos de seis meses de edad comparada con realizarla hasta los seis meses de edad en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢	9	Se recomienda para los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer recibir la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses de edad. **Certeza de la evidencia: muy baja ⊕OOO**
PBP 🟡	✓	Para los bebés prematuros tomar en consideración la edad gestacional corregida.

Resumen de evidencia

Para dar respuesta a la pregunta la evidencia se derivó de una RS que incluyó 307 recién nacidos cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la lactancia materna exclusiva durante menos de 6 meses en comparación con 6 meses en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer en los países de Honduras e India(55). Ambos estudios compararon LME durante 4 a 6 meses. Los resultados se midieron e informaron de manera diferente lo que impidió agrupar los datos. La evaluación de la calidad de la evidencia reporta inconsistencia por sólo contar con un estudio disponible e impresión por los amplios intervalos de confianza en el mismo, lo que determinó desenlaces con calidad de evidencia baja y muy baja. Entre los desenlaces evaluados, se informó poco o ningún efecto sobre el puntaje Z a los 12 meses de edad corregida (DM 0,1; 1 ensayo; 188 participantes; IC 95 % -0,2-0,4; I^2 NA; certeza baja), una disminución en el aumento de peso (en gramos) y del aumento de longitud entre las 16 y las 26 semanas de edad cronológica de DM -13 g (IC 95 % -143-117; 1 ensayo; 119 participantes; I^2 NA; certeza muy baja) y DM -0,2 cm (IC 95 % -0,6-0,2; 1 ensayo; 119 participantes; I^2 NA; certeza muy baja) respectivamente. En relación al neurodesarrollo, se registró un aumento en el porcentaje de padres que informaron que sus bebés pudieron caminar a la edad cronológica de 12 meses (RR 1,47; IC 95 % 0,69-3,13; 1 ensayo; 108 participantes; I^2 NA; certeza muy baja). La evidencia fue muy incierta en cuanto a si hubo alguna diferencia entre los grupos en la edad en meses cuando se informó que los bebés podían levantar la cabeza (DM 0,0; IC 95 % -0,3-0,3) y el pecho (DM- 0,1; IC 95 % -0,7-0,5), darse la vuelta (DM 0,0; IC 95 % 0,7-0,7), gatear (DM 0,6; IC 95 % -0,1-1,3) y sentarse desde la posición acostada (DM 0,6, IC 95 %: 0,0-1,2; 1 ensayo; 108 participantes; certeza muy baja).

En el porcentaje de días con diarrea en la edad cronológica de 16 a 26 semanas, la diferencia de media fue -2,6 % de días (IC 95 % -5,2-0; I^2 NA; evidencia de certeza muy baja; 1 ensayo; 119 participantes) mostrando una disminución en el porcentaje en días y poca o ninguna diferencia en el porcentaje de fiebre entre las 16 y las 26 semanas de edad cronológica (DM -0,7; IC 95 % -3,4-2,0; 1 ensayo; 119 participantes; I^2 NA; evidencia de certeza muy baja) También se informó de una disminución de la anemia (nivel de hemoglobina < 10,5 g/dL) (RR 0,10; IC 95 % 0,01-0,77; 1 ensayo; 104 participantes), pero no en los lactantes que recibieron suplementos de hierro (RR 1,07; IC 95 % 0,22-5,28; 1 ensayo; 29 participantes) (55).

No hubo datos sobre la mortalidad, otros resultados del crecimiento como el perímetro cefálico o los resultados del desarrollo neurológico estandarizados.

No hubo ensayos suficientes para evaluar el efecto de la edad gestacional y el peso al nacer en los desenlaces críticos en el análisis de subgrupos.

Evidencia Local

Un estudio descriptivo transversal relacionado a Las Prácticas sobre los cuidados de atención del parto y el inicio de la lactancia materna, desde el enfoque de Derechos Humanos en las maternidades de hospitales del Instituto

Salvadoreño del Seguro Social (Hospital 1° de Mayo, Zacamil y Sonsonate) año 2021, realizado por el Centro de Apoyo de Lactancia Materna que incluyó un total de 471 mujeres encuestadas cuyo objetivo fue identificar las prácticas sobre los cuidados de atención del parto y el inicio de la lactancia materna para obtener una línea de base considerando las recomendaciones de la OMS, la ley de protección, promoción y apoyo de la lactancia materna y la ley nacer con cariño, describe en los resultados sobre la lactancia materna y la conducta a seguir de las madres sobre la práctica de la lactancia materna a sus bebés una coincidencia entre los hospitales del ISSS y del Minsal. En cuanto a prácticas de inicio de la lactancia materna, el 43 % del total de las madres con parto vaginal afirmaron haber iniciado la lactancia materna en la primera hora después del parto. En las madres con parto por cesárea, el 37 % manifestó que iniciaron la lactancia materna de 6 a 24 horas posteriores al parto y el 57 % después de 1 a 2 días de nacido. En referencia a la información sobre lactancia materna que recibieron las pacientes, el 64 % expresó que recibieron información sobre alimentar con lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses a su bebé. El 73 % de mujeres respondieron que pensaban dar lactancia exclusiva 6 meses o más. De igual manera, el 70 % de las mujeres encuestadas respondieron que pensaban prolongar la lactancia materna por más de 1 a más de 2 años (17).

Este estudio describe que existe progreso y evolución favorable sobre alentar la práctica de la lactancia materna en el país. También se identifican brechas en la actualización de conocimientos y en la promoción de la lactancia materna en las instituciones, situación que se debe superar (17).

La creación de bancos de leche humana ha sido un aporte fundamental en la consistencia de la lactancia materna exclusiva para los recién nacidos prematuros o de bajo peso.

Los bancos de la leche humana tienen la función de proveer de leche humana pasteurizada a recién nacidos en condiciones especiales, principalmente a aquellos prematuros o con bajo peso al nacer que, por su condición no pueden recibir lactancia materna directamente de su propia madre; como resultado de los bancos de la leche humana, surgió la necesidad de abrir centros recolectores de leche humana para garantizar el derecho a la salud, seguridad alimentaria y nutricional, permitiendo preservar la calidad de la leche humana pasteurizada, logrando mejores resultados en la reducción de la morbimortalidad infantil y en la protección de la lactancia materna, de esta manera se contribuye en el desarrollo, y calidad de vida de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer(56).

En el año 2012, en El Salvador se inicia la creación de bancos de leche humana, existiendo en ese momento 3 de los cuales se disponen tres y una red de centros recolectores, surgiendo la necesidad de constituir una Red Nacional de Bancos de Leche Humana que se crea en septiembre del año 2014(56).

El informe de memoria de labores del Minsal, en el período de junio 2020-mayo 2021(57) describe como parte de la Política Crecer Juntos, impulsada por el Despacho de la Primera Dama, que se inauguraron 5 Centros Recolectores de Leche Humana, ubicados en los siguientes establecimientos de salud: Hospital Nacional "Santa Teresa" de Zacatecoluca, Hospital Nacional "Dr. Juan José Fernández, Centro Integral de Atención Materno Infantil y de Nutrición (CIAMIN) en San Julián (Sonsonate), Hogares de Espera Materna de Cara Sucia y Puerto de La Libertad. Con la leche que se recolecta y se transfiere a los bancos de leche nacionales, se beneficia directamente a los neonatos que son atendidos en el Hospital Nacional San Juan de Dios de Santa Ana y el Hospital Nacional de la Mujer, en San Salvador(57).

También el informe de memoria de labores del Minsal, periodo de junio 2021-mayo 2022 (58) reporta que las 28 maternidades nacionales están siendo fortalecidas con el donativo de kits para el desarrollo de la Estrategia Canguro, gracias al apoyo de la Fundación Educo El Salvador, Save the Children y la Cooperación de la Unión Europea.

En cumplimiento a la Política Nacional de Apoyo al Desarrollo Infantil Temprano, Crecer Juntos, se contabilizan en total 56 centros recolectores de leche humana en el país(59)

La Encuesta Nacional del Instituto Nacional de Salud de El Salvador, donde se obtuvo un muestreo de 20 505 hogares con una tasa de respuesta a la encuesta del 87,5 % y se entrevistaron 14 261 mujeres en edad reproductiva

de 15 a 49 años, con una tasa de respuesta del 83,1 %, publicada en el año 2022, informa en la medición de los indicadores de leche materna y alimentación de infantes menores de 2 años, en el indicador de lactancia materna exclusiva definida como el porcentaje de niños que recibieron lactancia materna exclusiva antes de los 6 meses un resultado de 45,3 % la cual muestra una disminución al compararlo con la medición realizada en al año 2014 con una reducción del 1,4 %(21).

En relación a las prácticas en los servicios de salud, la Ley amor convertida en alimento para el fomento, protección y apoyo a la lactancia materna (60), establece que se debe priorizar el inicio temprano de la lactancia materna como parte de la atención neonatal esencial, sobre el resto de las atenciones o acciones, siempre que la salud de ambos lo permitan, además, favorecer la práctica de la lactancia materna sin interrupciones, así como el ingreso irrestricto de la madre a las áreas de internación neonatal, promover la educación, orientación, asesoría, asistencia y seguimiento que faciliten oportunamente la continuidad de la lactancia materna (60).

Balance riesgo-beneficio: aunque los beneficios relacionados con la disminución del porcentaje de días con diarrea y aumento en el desarrollo neurológico fueron pequeños, supera cualquier otro daño como lo descrito en la revisión en relación a una disminución en el aumento de peso en gramos a las 26 semanas, ya que hubo poca evidencia del efecto sobre aspectos relacionados al crecimiento y otros hitos del desarrollo neurológico como levantar la cabeza, voltearse gatear o sentarse desde una posición de acostado.

Uso de recursos: un Análisis sobre las Ventajas y Contribuciones Económicas de la Lactancia Materna 2022 establece que los ahorros familiares se valoran en 93,4 millones USD anuales. Podría ahorrarse hasta 151 millones USD anuales si la práctica de LME se expandiera. Considerando los ahorros familiares, la contribución de la LM, equivale a dar 25 584 empleos formales con salario mínimo en el sector comercio durante un año. Estas contribuciones también pueden estimarse como el costo de aproximado de 460 918 canastas básicas urbanas o 644 236 canastas básicas rurales. Los ahorros sociales estimados rondan los 96,9 millones USD, de los cuales 93,4 millones USD corresponden a los ahorros familiares con una prevalencia de lactancia materna de 46,7 % y una mediana de la duración de la lactancia de 2,2 meses(35). Con la Ley de Promoción, Protección y apoyo a la Lactancia Materna se establece que los prestadores de servicios de salud deben promover el apego precoz, alojamiento conjunto, brindar consejería y apoyo en lactancia materna, así como evitar las prácticas que desalienten el amamantamiento; para tal cumplimiento, se requiere contar con recursos humanos capacitados en todos los establecimientos de salud y a nivel comunitario que brinden apoyo a las madres y promuevan la práctica de la lactancia.

Valores y preferencias: existen estudios que reportan las dificultades para proporcionar la propia leche materna cuando la madre y el bebé regresan a casa, incluidas las dificultades para conciliar los compromisos laborales, la licencia por maternidad, la alimentación nocturna y el apoyo del padre/pareja(20). También hay estudios que informan sobre las preocupaciones de las familias con las fórmulas infantiles, incluidas las preocupaciones sobre la composición de nutrientes, el suministro de agua, la contaminación y el costo (39), (40) . Estos estudios describen también que las familias valoran tener fórmula disponible si sus circunstancias lo exigen, como compromisos laborales, licencia de maternidad, alimentación nocturna, apoyo del padre y la pareja (39), (40). No se encontró evidencia específica acerca de si las familias valoran la LME hasta los 6 meses de edad para su bebé prematuro o BPN o si encuentran las diferentes duraciones de LME más o menos aceptables.

Un estudio transversal relacionado a Las Prácticas sobre los cuidados de atención del parto y el inicio de la lactancia materna, desde el enfoque de Derechos Humanos en las maternidades de hospitales del Instituto Salvadoreño del Seguro Social, describe en relación a la información sobre lactancia materna que recibieron las pacientes, informa que el 64 % expresó que recibieron información sobre alimentar con lactancia materna exclusiva durante los primeros 6 meses a su bebé. El 73 % de mujeres respondieron que pensaban dar lactancia exclusiva 6 meses o más. De igual manera, el 70 % de las mujeres encuestadas respondieron que pensaban prolongar la lactancia materna por más de 1 a más de 2 años (17). Se describe que existe progreso y evolución favorable sobre alentar la práctica de la lactancia materna en el país. También se identifican

brechas en la actualización de conocimientos y en la promoción de la lactancia materna en las instituciones, situación que se debe superar (17).

Una madre en el panel expresa que durante el tiempo que su hijo estuvo ingresado en UCIN el personal de salud la motivaba a la práctica de la lactancia explicando el beneficio que podía traer a su desarrollo.

Aplicabilidad y viabilidad: la recomendación será aceptada por otros profesionales siendo fundamental alentar y apoyar a las madres para que practiquen la lactancia y promocionar dicha práctica desde antes del parto.

Suplementación de micronutrientes

PREGUNTA 10. ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementos de hierro en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	10	Se recomienda la suplementación con hierro enteral para los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche materna que no reciben hierro de otra fuente. **Dosis recomendada**: 2-3 mg/kg por día a partir de la segunda semana de vida. Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS y metaanálisis sobre la suplementación con hierro enteral en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer que incluyó 8 ensayos y un total de 1093 participantes en siete países. 5 ECA reclutaron bebés de MBPN o bebés muy prematuros(62).

La dosis media de suplementos de hierro fue de 2,20 mg/kg por día (1,97-2,55 mg/kg por día) y los suplementos de hierro comenzaron entre los 14 y 56 días de edad posnatal. La duración media (DE) de la suplementación fue de 81 (DE 57) días, la mediana de la duración de la suplementación fue de 53 (RIC 40-98) días. También se identificaron tres ensayos que examinaron el efecto de dosis altas de hierro enteral suplementario (3,4-7,1 mg/kg por día) versus dosis bajas de hierro suplementario (2,1-3,6 mg/kg por día), 4 ensayos examinaron el efecto del inicio temprano (dentro de las 2 semanas de edad posnatal) en comparación con el inicio tardío (6 a 8 semanas de edad posnatal) de la administración de suplementos de hierro. Un ensayo administró hierro con suplementos multivitamínicos y lo comparó con lactantes que recibieron multivitaminas solas. Los siete ensayos restantes administraron suplementos de hierro solos y lo compararon con placebo o sin suplementos de hierro. En el resultado de los desenlaces críticos evaluados se encontró que hubo poca o ninguna diferencia en el peso en el último seguimiento (8, 26, 36 y 183 semanas) entre los lactantes que recibieron suplementos de hierro (DM 35,31 g; IC 95 % -64,53-135,15 g; 5 ensayos; 5574 participantes; I^2 53,5 %; certeza moderada), sobre la longitud en el último seguimiento (8, 26 y 183 semanas) aumento de la longitud (DM 0,69 cm; IC 95 % 0,01-1,37; 3 ensayos; 384 participantes; I^2 50 %,certeza moderada), poco o ningún efecto sobre la medición del perímetro cefálico en el último seguimiento (8, 26 y 183 semanas) (DM -0,09 cm; IC 95 % -0,4-0,21; I^2 56,68 %; 3 ensayos; 385 participantes; certeza baja), no tuvo efecto sobre el desarrollo cognitivo en el último seguimiento (365 semanas) (RR 0,31; IC 95 % 0,09-1,02; 1 estudio; 199 participantes; certeza muy baja), ni efecto sobre el comportamiento en el último seguimiento (365 semanas) (RR 0,80; IC 95 % 0,22-2,87; 1 estudio; 185 participantes; certeza muy baja). Además se informó un aumento en los niveles de hemoglobina entre los bebés en el último seguimiento (8, 26 y 183 semanas) (DM 4,79 g/L; IC 95 % 2,90-6,69; 5 estudios; 506 participantes; I^2 35,08 %; certeza moderada), poco a ningún efecto sobre la ferritina sérica en el último seguimiento (4, 8, 20, 26 semanas) (DM 7,41 ng/mL; IC 95 %: -1,46-16,28; 7 estudios; 607 participantes; I^2 98 %; certeza muy baja), disminución de la anemia en el último seguimiento (26 semanas) (RR 0,25; IC 95 % 0,10-0,62; 2 ensayos; 381 participantes; I^2 0,00 %; certeza moderada). Entre otros desenlaces evaluados se informó poco o ningún efecto sobre el riesgo de infección en el último seguimiento (4, 8 y 9 semanas) (RR 0,98; IC 95 % 0,56-1,73; 4 ensayos; 401 participantes; I^2 0,00 %; certeza muy baja), poco o ningún efecto sobre la enterocolitis necrotizante a los 4, 8 y 9 semanas

del último seguimiento (RR 1,47; IC 95 % 0,68-3,20; 3 ensayos; 194 participantes; I^2 0,00 %; certeza muy baja), poco a ningún efecto sobre la intolerancia a la alimentación enteral al hierro a las 8 semanas (RR 1,05; IC 95 % 0,49-2,27; 2 ensayos; 238 particpantes; I^2 0,00 %; certeza muy baja) (62).

Sobre el desenlace de mortalidad ningún ensayo informó resultados

Cinco estudios examinaron el efecto de la administración temprana de suplementos de hierro (dentro de las 2 semanas de edad posnatal) en comparación con la tardía (6 a 8 semanas de edad posnatal). Tres estudios con un total de 228 participantes informó sobre la concentración de ferritina entre los lactantes en el último seguimiento (8, 12 y 26 semanas) de un aumento en la concentración de ferritina (DM 18,00 ng/mL; IC 95 % 8,83-27,17; I^2 88,9 %; evidencia de certeza muy baja) y poco o ningún efecto sobre otros biomarcadores (hemoglobina), resultados de crecimiento (longitud, peso y cabeza circunferencia) y los resultados de morbilidad (sepsis, enterocolitis como posterior necrotizante neurodesarrollo e intolerancia a la alimentación enteral) (62).

Tres estudios examinaron el efecto de dosis altas de suplementos de hierro enteral (3,4 a 7,1 mg/kg por día) en comparación con suplementos de hierro en dosis bajas (2,1 a 3,6 mg/kg por día) mostrando poco o ningún efecto sobre los biomarcadores (hemoglobina DM 1,32 g/L; IC 95 % -0,81-3,44; I^2 48,16 % y ferritina DM 3,77 ng/mL; IC 95 % -7,00-14,54; I^2 91,34 %; evidencia de certeza muy baja.). Hubo poco o ningún efecto de la dosis alta de suplementos de hierro sobre los resultados del crecimiento (longitud, peso y perímetro cefálico) y las puntuaciones del neurodesarrollo cognitivo y conductual. Sobre el efecto de la administración de suplementos de hierro enteral en dosis altas en comparación con el hierro enteral en dosis bajas en desenlaces de morbilidad (sepsis, enterocolitis necrosante o intolerancia a la alimentación enteral) y resultados de mortalidad (62).

Análisis de subgrupos

No se pudo evaluar el efecto de la edad gestacional y el peso al nacer porque no hubo ensayos suficientes para ningún resultado crítico.

Balance riesgo-beneficio: los beneficios registrados reflejan una disminución de la anemia, aumento de peso y de la longitud siendo pocos los efectos sobre la sepsis, ECN, peso y neurodesarrollo. No se registraron daños.

Uso de recursos: los profesionales expresan que el implementar la intervención requiere la disponibilidad del suplemento, así como goteros o jeringas para administrarlo a los bebés en los establecimientos y en el hogar. Actualmente se cuenta con sulfato ferroso 125 mg/mL.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer, informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No hubo evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de hierro para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.

Aplicabilidad y viabilidad: los expertos temáticos expresan que la recomendación será aceptada por otros profesionales; sin embargo, se debe garantizar la disponibilidad del suplemento y de personal que lo administre mientras el bebé se encuentre ingresado y que se encargue de apoyar a las madres y familias para que conozcan la dosis correcta para suministrar a sus bebés en casa. Reiteran que la suplementación se debe continuar hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente.

PREGUNTA 11. ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementos de zinc en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	11	Se recomienda la administración enteral de suplementos de zinc para los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer alimentados con leche humana que no reciben zinc de otra fuente. **Dosis de administración:** 2-3 mg/kg por día. Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS y metaanálisis (63), sobre la suplementación enteral de zinc en RN prematuros o de bajo peso al nacer que incluyó 14 ensayos con 9940 recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer de 11 países, de los cuales el 3,1 % (dos ensayos, 304 recién nacidos) tenían MBPN o eran muy prematuros. De los estudios incluidos, uno fue un ensayo aleatorio grupal, otro ensayo cuasi-aleatorio y los 12 restantes fueron ensayos controlados aleatorios individuales. Se realizaron tres ensayos en países de ingresos altos, 3 en países de ingresos medios altos y 8 en países de ingresos bajos o medios-bajos. La dosis media de zinc utilizada en 5 de los estudios fue (5 a 7) mg. El tiempo de inicio de la intervención varió desde el nacimiento hasta las 5,2 semanas y la mediana de duración de la suplementación fue de 140,7 días (RIC 98 a 182,7 días). Los hallazgos informaron una disminución en las muertes infantiles con una mediana de duración del seguimiento de 26 (14-152) semanas (RR 0,73; IC 95 % 0,46-1,16; 6 ensayos; 8801 participantes; I^2 59 %; certeza baja) de igual manera en un análisis de sensibilidad, excluyendo los estudios que incluyeron a recién nacidos a término con bajo peso al nacer, describió una reducción de la mortalidad por todas las causas (RR 0,68; IC 95 % 0,43-1,09; 4 ensayos; 1609 participantes; I^2 52 %; certeza baja), se observó una disminución en el desenlace de hospitalización en lactantes suplementados con zinc versus sin zinc (RR 0,70; IC 95 % 0,24-2,00; I^2 82 %; 2 ensayos; 277 lactantes; certeza muy baja). La diferencia media en la duración de la hospitalización, en lactantes que recibieron suplementos de zinc versus ningún suplemento de zinc fue de 3,49 días (IC 95 % -7,11-14,08; I^2 49 %; 2 ensayos; 398 lactantes). Además, reporta evidencia en la disminución de la diarrea (N° de eventos) en el último seguimiento (mediana de 26 [RIC 20,1-52,1] semanas) (RR 0,81; IC 95 % 0,68-0,97; 6 ensayos; 1947 participantes; certeza moderada). En cuanto al desarrollo se evidenció un aumento en el peso en el último seguimiento (20 a 52 semanas), con una diferencia media de 378,6 g en el peso (IC 95 % 275,26-481,88; 8 ensayos; 798 participantes; I^2 45 %; certeza moderada), aumento en la longitud (en centímetros) en el seguimiento de 2,9 centímetros de longitud (IC 95 % 1,53-4,31; 6 ensayos; 529 participantes; I^2 77 %; certeza baja) y aumento del crecimiento de la cabeza (en centímetros) en el seguimiento más reciente mediana de 20 [RIC 13-24] semanas (DM 0,56; IC 95 % 0,23-0,90; 5 ensayos; 466 lactantes; I^2 41 %; certeza baja). En cuanto al neurodesarrollo sugiere una disminución en las puntuaciones del MDI (BSID-II) en el último seguimiento (52 semanas) (DM -4,18; IC 95 % -6,51 - -1,85; 2 ensayos; 301 participantes; certeza muy baja) (63).

Análisis de subgrupos

No hubo ensayos suficientes para ningún resultado crítico relacionado a la edad gestacional y el peso al nacer. Para la dosis de zinc elemental, no se observaron diferencias de subgrupos para ningún resultado crítico.

Balance riesgo-beneficio: beneficios registrados reflejan una disminución de la mortalidad, de la diarrea, de infección respiratoria; además, aumento en el peso, longitud, circunferencia de la cabeza y en el desarrollo psicomotor. Se registró evidencia incierta sobre daños en lo

relacionado al desarrollo mental. Sin embargo, los beneficios supera cualquier riesgo.

Uso de recursos: los profesionales expresan que el implementar la intervención requiere la disponibilidad del suplemento, así como goteros o jeringas para administrarlo a los bebés en los establecimientos y en el hogar. Actualmente se cuenta con la disponibilidad de zinc 10 mg/5 mL en los establecimientos.

Valores y preferencias: no hubo evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de zinc para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.

Aplicabilidad y viabilidad: los expertos temáticos expresan que la recomendación será aceptada por otros profesionales; sin embargo, se debe garantizar la disponibilidad del suplemento y de personal que lo administre mientras el bebé se encuentre ingresado. Se debe apoyar a las madres y familias para que conozcan la dosis y forma correcta para suministrar a sus bebés en casa. Se enfatiza que la suplementación se debe continuar hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente.

PREGUNTA 12. ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con vitamina D en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	12	Se puede considerar la suplementación enteral de vitamina D para los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche humana que no reciben vitamina D de otra fuente. **Dosis de administración:** 200-400 UI por día. Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS y metaanálisis (64), sobre la suplementación enteral de vitamina D en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer que incluyó 3 ensayos aleatorizados y no aleatorizados (cuasi-randomizados) con 2479 participantes (en India y EE. UU.), en los que los bebés prematuros o de bajo peso al nacer fueron alimentados con la propia leche de su madre o con leche humana de donante, se asignaron para recibir suplementos enterales de vitamina D y se compararon con un grupo de control (placebo) o ninguna droga. También se incluyeron datos que compararon la dosis, la duración y el momento de inicio. El ensayo que representó el mayor porcentaje de participante fue el de la India con 2079 bebés. La dosis de suplementos de vitamina D varió de 200 UI a 800 UI por día. La suplementación con vitamina D comenzó entre el nacimiento y los 7 días de edad posnatal. La duración media de la suplementación fue de 17,2 (DS 12,0) semanas, la mediana fue de 26 (rango intercuartílico [RIC] 4 a 26) semanas. El grupo de comparación fue placebo para todos los ensayos. En 1 ensayo, los bebés recibieron multivitaminas adicionales en ambos brazos. En cuanto a los desenlaces críticos evaluados en el último seguimiento, se observó un aumento en la mortalidad (RR 1,81; IC 95 % 0,92-3,56; 2 ensayos; 2179 participantes, I^2 0,00 %; certeza baja), poco o ningún efecto sobre la hospitalización (RR 0,84; IC 95 % 0,42-1,66; 2 ensayos; 1468 participantes; I^2 77,9 %, certeza muy baja), disminución en la displasia broncopulmonar (DBP) (RR 0,77; IC 95 % 0,47-1,27; 1 ensayo; 100 participantes; evidencia de certeza muy baja) para cualquier (al menos 1) , poco o ningún efecto sobre cualquier (al menos una) morbilidad grave en el último seguimiento (mediana 17 [RIC 8-26] semanas) (RR 0,94; IC 95 % 0,72-1,24; 2 ensayos; 2179 participantes; I^2 76,9 %; certeza muy baja) (64).

En cuanto a los desenlaces relacionados al crecimiento durante su seguimiento reportó un aumento a los 6 meses, de la diferencia media (DM) en las puntuaciones z de peso para la edad fue 0,12 puntuaciones z (IC 95 % 0,01-0,22; 1 ensayo; 1273 participantes; certeza moderada), la DM en las puntuaciones z de talla para la edad aumentado (DM 0,12; IC 95 % 0,02-0,21; 1 ensayo; 1258 participantes, evidencia de certeza moderada), poca o ninguna diferencia en las puntuaciones z del perímetro cefálico (DM -0,08 (IC 95 % -0,17-0,01; 1 ensayo; 1259 participantes; evidencia de certeza baja). En el seguimiento más reciente (3 a 6 años), la DM en las puntuaciones z de peso para la edad gestacional (DM -0,07 puntuaciones z; IC 95 % -0,18-0,05; 1 ensayo; 912 participantes; certeza baja) y poca o ninguna diferencia en la DM en las puntuaciones z de talla para la edad (DM 0,07; IC 95 % -0,05-0,19; 1 ensayo; 912 participantes; certeza baja) (64).

En cuanto a los desenlaces para evaluar el neurodesarrollo mostró poco o ningún efecto en el último seguimiento (104 semanas) en el deterioro cognitivo (RR 0,85; IC 95 % 0,45-1,59; 1 ensayo; 70 participantes; certeza baja), y una disminución para el deterioro del desarrollo neurológico (RR 0,69; IC 95 % 0,41-1,17; 1 ensayo; 71 participantes; certeza muy baja) (64).

En el último seguimiento (media 15, DE 15,6 semanas) se informó una disminución en la deficiencia de vitamina D (<20 ng/mL) (RR 0,58; IC 95 % 0,49-0,68; 2 ensayos; 504 participantes; I^2 57,96 %; certeza moderada), a los 6 meses de seguimiento, una disminución de la fosfatasa alcalina sérica (UI/l) (RR 0,37; IC 95 % 0,10-1,35; 1 ensayo; 265 participantes; certeza muy baja) y en el seguimiento a los 3 y 6 meses, se informó de niveles de calcio sérico >10,7 mg/dL (RR 0,84; IC 95 % 0,46-1,54; , 1 ensayo; 269 participantes; certeza muy baja) y de 0,55 (IC 95 % 0,25-1,21; certeza muy baja; 1 ensayo; 266 participantes), respectivamente (64).

Análisis de subgrupos

No se pudo evaluar el efecto de la edad gestacional y el peso al nacer porque no hubo ensayos suficientes que informaran sobre algún resultado crítico.

Balance riesgo-beneficio: los beneficios reflejan una disminución de la displasia broncopulmonar, aumento de peso, de la longitud y del deterioro del desarrollo neurológico. Además, de poco o ningún efecto sobre las infecciones y admisión hospitalaria. Evidencia incierta sobre daños. Se considera que los beneficios superan los riesgos.

Uso de recursos: implementar la intervención requiere la disponibilidad del suplemento lo que representaría la gestión de compra por no encontrarse disponible en los establecimientos de salud, así como disponer de goteros o jeringas para administrarlo a los bebés en los establecimientos y en el hogar.

Valores y preferencias: no hubo pruebas específicas disponibles acerca de si las familias valoran los suplementos de vitamina D para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.

Aplicabilidad y viabilidad: la recomendación será aceptada por otros profesionales, sin embargo, se debe socializar y poner a la disponibilidad la evidencia de la guía a gerentes y a los profesionales de salud del SNIS para que conozcan los beneficios que trae a los bebés. Además, se debe garantizar el acceso al suplemento, goteros o jeringas y contar con personal que lo administre mientras el bebé se encuentre ingresado. El personal debe apoyar a las madres y familias para que conozcan la dosis correcta y forma de administración,para que lo cumplan al llevarlos a casa de acuerdo a lo recomendado. Reiteran que la suplementación se debe continuar hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente.

PREGUNTA 13. ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con vitamina A en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ●	13	Se recomienda la suplementación enteral de vitamina A para lactantes muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg) alimentados con leche materna que no reciben vitamina A de otra fuente. **Dosis de administración:** 700-1500 UI por día (227-455 mcg/kg por día). Se debe continuar con su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS y metaanálisis cuyo objetivo fue evaluar los efectos de la suplementación enteral de vitamina A en dosis bajas (10 000 UI por día)(65), incluyó cuatro ensayos con una población de 800 recién nacidos con MBPN < 1,5 Kg o menor a 32 semanas realizados en centros hospitalarios de 3 países (India, China, Reino Unido). En los desenlaces críticos evaluados se encontró en el último seguimiento (mediana de 10 semanas) una disminución de la mortalidad por todas las causas en los lactantes que recibieron suplementos de vitamina A enteral en comparación con los lactantes que no recibieron suplementos de vitamina A (RR 0,74; IC 95 % 0,53-1,02; 4 ensayos; 800 participantes; I^2 43,5 %; certeza moderada), poco o ningún efecto en el último seguimiento (mediana de 16 semanas) en la sepsis (RR 0,87; IC 95 % 0,64-1,19; 3 ensayos; 646 participantes; I^2 0,00 %; certeza baja), una disminución de la displasia broncopulmonar en el último seguimiento (mediana de 13 semanas) (RR 0,77; IC 95 % 0,50-1,16; 4 ECA; 746 participantes; I^2 61,4 %; certeza muy baja), disminución de la retinopatía del prematuro en el último seguimiento (mediana de 13 semanas) (RR 0,69; IC 95 % 0,37-1,30; I^2 55,4 %; 4 ensayos, 742 participantes, certeza muy baja), disminución para el conducto arterioso permeable en el último seguimiento (mediana de 7 semanas) (RR 0,66, IC 95 % 0,21-2,06; 2 ensayos; 350 participantes; I^2 61,4 %, certeza baja), poco o ningún efecto sobre las convulsiones a las diez semanas de seguimiento (RR 0,82; IC 95 % 0,54-1,25; 1 ensayo; 154 participantes; certeza baja), poco o ningún efecto sobre la enterocolitis necrotizante en el seguimiento reciente (media de 12,3 semanas) (RR 1,05; IC 95 % 0,71-1,51; 3 ensayos; 604 participantes; certeza muy baja). Desenlaces críticos relacionados a otras morbilidades (hemorragia pulmonar, neumotórax, hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular) presentaron una disminución.

Desenlaces relacionados al crecimiento informan poco o ningún efecto sobre el aumento de peso en el seguimiento más reciente (al alta hospitalaria o 16 semanas) (DM 0,02; IC 95 % -0,2-0,24; 1 ensayo; 188 participantes; certeza baja) (65).

Otros resultados

En el último seguimiento (mediana de 12,5 semanas), se registró una disminución de la duración de la hospitalización (DM -8,76; IC 95 % -32,1-14,58; 2 ensayos; 450 participantes; I^2 61,4 %, certeza muy baja); a las 8 semanas de seguimiento se informó de un aumento en el retinol sérico (DM 4,7 µ/mL; IC 95 % 1,2-8,2; I^2 0,00 %, 1 ensayo, 36 participantes, evidencia de certeza baja). En el seguimiento más reciente (mediana de siete semanas), se encontraron dos ensayos (646 participantes) que evaluaron la fontanela protuberante y no encontraron casos en ninguno de los ensayos (65).

Análisis de subgrupos

No hubo ensayos suficientes que informaran sobre algún resultado crítico sobre la edad gestacional y el peso al nacer.

Balance riesgo-beneficio: la evidencia refleja beneficios importantes en la reducción de la mortalidad, displasia broncopulmonar, neumotórax, hemorragia pulmonar, retinopatía del prematuro, conducto arterioso premiable y leucomalacia periventricular. Se reportaron otros desenlaces críticos, pero con poco o ningún efecto. No evidencia de daños.

Uso de recursos: los profesionales expresan que el implementar la intervención requiere la disponibilidad del suplemento, así como goteros o jeringas para administrarlo a los bebés en los establecimientos y en el hogar. Actualmente se cuenta con la disponibilidad de vitamina A en combinación con otros micronutrientes (vitamina D y C) en los establecimientos de salud.

Valores y preferencias: no hubo evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de vitamina A para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales expresan que esta intervención ya está siendo implementada en los establecimientos del SNIS y que ésta recomendación basada en evidencia será aceptada por el resto de los profesionales.

Los panelistas expresan que dado que ya está siendo implementada la recomendación se debe garantizar la disponibilidad del suplemento en todo el SNIS, además se deben reconocer los beneficios e individualización de cada caso.

PREGUNTA 14. ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con calcio y fósforo en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes comparada con no recibir suplementos de calcio y fósforo?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢	14	Se recomienda la suplementación enteral de calcio y fósforo para recién nacidos prematuros o con MBPN (< 1,5 kg) alimentados con leche propia de la madre o leche humana de donante no fortificada que no reciben calcio o fósforo de otra fuente para la prevención de osteopenia. Se recomienda utilizar la suplementación a dosis de: Calcio: 120-140 mg/kg por día y fósforo 60-90 mg/kg por día. Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
PBP 🟡	✓	Los factores de riesgo maternos, así como antecedentes prenatales maternos deben considerarse por los profesionales en el momento de indicar la suplementación enteral de calcio y fósforo.

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS(66), donde el objetivo fue evaluar el efecto de la administración de suplementos de calcio o fósforo durante la infancia en comparación con la no administración de suplementos sobre la mortalidad, la morbilidad, el crecimiento y los resultados del neurodesarrollo en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer alimentados con leche materna o leche humana de donantes además de determinar el momento óptimo de inicio, la dosis y duración de la suplementación de estos durante la infancia. La RS se desarrolló con un total de 162 bebés prematuros < de 37 semanas de EG o con BPN (< 2,5 Kg) con leche materna o leche humana de donante que se asignaron a recibir suplementos enterales de calcio o fósforo y se asignaron a diferentes regímenes de suplementos (en cuanto a dosis, duración y momento de inicio) y se compararon con un grupo de control. Se incluyó un total de tres ensayos (dos ECA y un ensayo no aleatorizado de Irán y el Reino Unido) en dos países (66).

Dos estudios evaluaron el efecto del fósforo únicamente (dosis de 15 mg/kg por día en 1 estudio y de 50-75 mg por día, 1 estudio) y otro estudio evaluó el efecto combinado del calcio y fósforo (calcio a dosis de 45 mg/kg por día y fósforo a 25 mg/kg por día). La suplementación tuvo inicio entre el nacimiento y los 10 días de edad postnatal en los 3 estudios con la administración vía enteral a través de sondas nasogástricas u orogástrica y la duración fue de entre 10 y 42 días en 1 estudio y no pudo evaluarse en los otros dos estudios incluidos(66).

La mayoría de los bebés en los ensayos tenía un peso al nacer inferior a 1,5 Kg y/o habían nacido antes de las 32 semanas de gestación.

No se reportaron datos de mortalidad ni de resultados del neurodesarrollo para el análisis. En cuanto a los desenlaces evaluados en el último seguimiento (media [DE] 38,3 [56,9] semanas), para la osteopenia al comparar los bebés suplementados con calcio o fósforo con los no suplementados se observó una disminución (RR 0,68; IC 95 % 0,46-0,99; I^2 43 %; 3 ensayos, 159 participantes, certeza baja por serio riesgo de sesgo e imprecisión, ya que el tamaño de muestra es subóptima), en la diferencia de peso entre los lactantes suplementados con calcio o fósforo y los no suplementados se observó poco o ningún efecto en el último seguimiento (6 semanas) DM 138,50 g (95 %) (IC 95 % -82,16-359; 16-0,99; 1 ensayo; 40 participantes; certeza baja), para el desen-

lace de longitud (en centímetros) se evidencia poco o ningún efecto (DM 0,77 cm; IC 95 % -0,92 - 2,46; 1 ensayo; 40 participantes; certeza muy baja), poco ningún efecto sobre el perímetro cefálico en el seguimiento a los 6 meses (DM 0,33 cm; IC 95 % -0,30-0,96; 1 ensayo; 40 participantes; certeza muy baja) (66).

Otros desenlaces evaluados fueron la fosfatasa alcalina sérica (UI/L) en el último seguimiento a las 6 semanas de edad donde hubo poco o ningún efecto (DM -126,11 UI/L; IC 95 % -298,5-46,27; 2 ensayos; 122 participantes; certeza baja), para el desenlace del calcio sérico (mg/dL) en el último seguimiento a las 6 semanas de edad se observó poco o ningún efecto (DM 0,54; IC 95 % -0,19-1,27; 1 ensayo; 40 participantes; certeza muy baja) y poco o ningún efecto sobre los resultados de fósforo sérico (6 semanas) (DM 0,07 mg/dL, IC 95 % -0,22-0,36; 1 ensayo; 40 Participantes) (66).

En cuanto al análisis de subgrupos de recién nacidos <32 semanas de EG o peso al nacer inferior <1500 g, los desenlaces evaluados reportan en el último seguimiento (media [DE] 54,5 [70,0]) una disminución en la osteopenia al comparar los bebés suplementados con calcio o fósforo con los no suplementados (RR 0,29; IC 95 % 0,02-3,64; 2 ensayos; 119 participantes; certeza muy baja), en cuanto a los resultados de fosfatasa alcalina sérica en el último seguimiento, se observó poco o ningún efecto (DM -237,8 UI/L; IC 95 % -415,18-60,42, 1 ensayo , 82 participantes, certeza baja) (66)

Actualmente la OMS recomienda la administración de suplementos de calcio y fósforo a los lactantes con muy bajo peso al nacer (<1,5 Kg) (67).

Suministro: los métodos comunes para proporcionar calcio y fósforo enterales a los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer incluyen una suspensión de 5 mL que contiene 125 mg de calcio, 55 mg de fósforo y 200 UI de vitamina D, que se administra tres veces al día a una dosis de 2 mL/kg. Se pueden usar goteros o jeringas para administrar el suplemento al bebé. Se debe utilizar la guía nacional o local para los establecimientos de salud (67).

Balance riesgo-beneficio: la evidencia muestra un pequeño beneficio en cuanto al uso de calcio y fosforo mostrando una disminución de la osteopenia y raquitismo; sin embargo, no existe evidencia en otros desenlaces críticos como la mortalidad y en el neurodesarrollo. No hay evidencia disponible sobre la evaluación relacionada a los daños cuando se usa la intervención.

Uso de recursos: la implementación de la intervención requiere la disponibilidad del suplemento en los establecimientos de salud del país por lo que se debe realizar una evaluación de tecnología sanitaria para la incorporación de estos suplementos en el listado institucional de medicamentos esenciales y posterior gestión para su compra, así como goteros o jeringas para administrarlo en los establecimientos y en el hogar.

Valores y preferencias: no hubo evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de calcio y fosforo para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.

Aplicabilidad y viabilidad: los miembros del GDG decidieron generar una recomendación pese a la poca disponibilidad de la evidencia considerando que los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer pueden estar afectados por la deficiencia en estos elementos debido a los antecedentes maternos de factores de riesgo, así como prenatales importantes; con carencias nutricionales resultando en una disminución de la densidad mineral ósea para los bebés. Debido a esto, los panelistas calificaron la fuerza de la recomendación como fuerte. Manifiestan que la recomendación será aceptada por otros profesionales, sin embargo, se debe garantizar el acceso al suplemento, goteros o jeringas y contar con personal que lo administre mientras el bebé se encuentre ingresado. El personal debe apoyar a las madres y familias para que conozcan la dosis correcta y forma de administrarlo para que lo hagan al llevarlos a casa de acuerdo con lo recomendado. Reiteran que la suplementación se debe continuar hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente.

PREGUNTA 15. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de suplementación enteral con probióticos en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes comparado con no administrar probióticos?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Condicional ●	15	Se puede considerar el uso de probióticos para los lactantes muy prematuros alimentados con leche humana (< 32 semanas de gestación). Se deben usar probióticos especialmente formulados para bebés prematuros o de bajo peso al nacer que cumplan con los estándares regulatorios, y se deben dar instrucciones claras para el uso seguro a los trabajadores de la salud. El tipo, la formulación, la dosis, el momento y la duración del uso de probióticos deben basarse en la evidencia actualizada. Se debe informar a los padres sobre los riesgos y beneficios de esta intervención. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○**

Resumen de evidencia

La evidencia se obtuvo de una RS (68), cuyo objetivo fue determinar el efecto de los probióticos suplementarios sobre el riesgo de enterocolitis necrosante, la mortalidad y la morbilidad en lactantes muy prematuros que incluyó 10 812 bebés en 56 ensayos en 21 países. La mayoría de los ensayos incluyeron sólo a lactantes muy prematuros o con MBPN, con un peso promedio al nacer entre los participantes de 1000 g a 1200 g y una gestación promedio al nacer de 28 a 32 semanas. Ocho ensayos incluyeron recién nacidos de edad gestacional de hasta 34 semanas o peso al nacer de hasta 1800 g. Debido a que la gestación promedio al nacer fue < 32 semanas o el peso promedio al nacer < 1500 g, se incluyeron estos ensayos. El inicio de la suplementación para la mayoría de los ensayos se realizó durante la primera semana después del nacimiento, generalmente con la primera alimentación enteral. El período de intervención para la gran mayoría de los ensayos fue de al menos seis semanas y, por lo general, duró hasta el alta hospitalaria. Once de los ensayos administraron la intervención durante un período más corto (7 a 30 días). Un ensayo continuó con la intervención hasta que el recién nacido alcanzó los 2,0 kg de peso corporal. Las preparaciones probióticas probadas variaron. Treinta y tres ensayos usaron probióticos de un solo género (más comúnmente, Bifidobacterium spp. o Lactobacillus spp.), y el resto usaron combinaciones multigénero (más comúnmente, *Bifidobacterium spp* más *Lactobacillus spp*.). Estos eran en su mayoría productos disponibles en el mercado suministrados por el fabricante para su uso en el ensayo.

Los resultados de los desenlaces críticos evaluados informaron una disminución de la mortalidad por todas las causas al alta hospitalaria (RR 0,76; IC 95 % 0,65 - 0,89; 51 ensayos; 10 170 participantes; certeza moderada), disminución de la enterocolitis necrotizante al alta hospitalaria (RR 0,54; IC 95 % 0,45 - 0,65; 54 ensayos; 10 604 participantes; certeza baja), disminución de infecciones invasivas al momento del alta hospitalaria (RR 0,89; IC 95 % 0,82-0,97; 47 ensayos; 9762 participantes; certeza moderada). En cuanto a los desenlaces sobre el neurodesarrollo mostró poco o ningún efecto sobre el desarrollo neurológico (deterioro grave del desarrollo neurológico evaluado mediante una prueba validada) entre los 18 meses y 3 años (RR 1,03; IC 95 % 0,84-1,26; 5 ensayos; 1518 participantes). En cuanto al desenlace de días de estancia hospitalaria se evidenció una disminución en la duración del tiempo (en días) (DM -1,93; IC 95 % -3,78 a -0,08; 22 ensayos; 5458 lactantes) (68).

Otra RS y metaanálisis(69) desarrollado en China sobre la seguridad y eficacia de los probióticos en la prevención de la enterocolitis necrosante en lactantes prematuros y/o de bajo peso al nacer, donde se incluyeron 10 ECA con un total de 3227 pacientes en donde los recién nacidos en los dos grupos fueron amamantados; a los del grupo experimental se les agregaron probióticos a su dieta, mientras que a los del grupo de control se les administró un placebo o no se agregaron a su dieta y no se limitó las especies de probióticos o si los probióticos eran de múltiples cepas. Los resultados mostraron para el grupo de intervención en el desenlace de intolerancia a la alimentación una reducción (RR 0,78; IC 95 % 0,67-0,90; 3 ECA; 445 participantes; calidad alta). El resto de los desenlaces evaluados no mostraron diferencias con los desenlaces de la RS descrita previamente(69).

Análisis de subgrupos

No hubo estudios suficientes para evaluar las diferencias de subgrupos para el crecimiento y el neurodesarrollo.No se encontró diferencia para mortalidad, enterocolitis necrosante o sepsis para ninguno de los subgrupos: edad gestacional y peso al nacer, especies de probióticos o tipo de alimentación enteral.

Balance riesgo-beneficio: la evidencia obtenida incluyó lactantes muy prematuros o MBPN mostrando beneficios moderados en cuanto a la disminución de la mortalidad, ECN, infección invasiva e intolerancia alimentaria. No hubo evidencia de daños.

Uso de recursos: las preparaciones comunes de probióticos son combinaciones de probióticos de un solo género o de varios géneros (incluidos *Bifidobacteria spp*. más *Lactobacillus spp*). Los probióticos se pueden proporcionar en forma de polvo o líquidos en botellas o mezclados con leche infantil o agua esterilizada. Se debe contar con un lugar seguro para su preparación, así como profesionales capacitados para prepararlos y suminístralo.

Valores y preferencias: un estudio del Reino Unido informó que las familias están dispuestas a considerar el uso de probióticos para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer si hay evidencia de beneficio y seguridad(70). No hubo otra evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de probióticos para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales en el panel expresan que el uso de probióticos está limitado a la prevención en los bebés prematuros < 32 semanas de gestación o MBPN (< 1,5 kg), teniendo que ser muy cuidadosos al momento de prescribirlos, ya que no deben usarse en los prematuros que tengan cuadros agudos como ECN o pacientes con sepsis. Se debe considerar el tipo específico de cepas para prematuros, la formulación, cumpliendo todos los estándares regulatorios, la dosis, el momento y la duración de su uso, basados en la evidencia actualizada. El resto de los profesionales pueden aceptar la recomendación considerando como aspecto fundamental el informar a los padres sobre los riesgos y beneficios de esta intervención como también mantener una vigilancia estrecha de los pacientes ante la respuesta inmune, posterior al uso de probióticos debido a la inmadurez del desarrollo gastrointestinal e inmune.

PREGUNTA 16. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio comparado con oxigenoterapia suplementaria habitual mediante campana cefálica, mascarilla facial o cánula nasal y el empleo de forma temprana de CPAP comparado con el empleo tardío?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ● Rc	16	Se recomienda la terapia de ventilación a presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en bebés prematuros con signos clínicos de síndrome de dificultad respiratoria. Se debe considerar el criterio clínico en cada paciente. Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Resumen de evidencia

La evidencia sobre la efectividad del uso de CPAP comparado con oxígeno suplementario provino de una RS de 5 ECA (71), cuyo objetivo era determinar el efecto de la presión de distensión continua en forma de CPAP sobre la necesidad de IPPV y la mortalidad asociada a recién nacidos prematuros con respiración espontánea y dificultad respiratoria donde se incluyeron cinco paises (Australia, el Reino Unido y los EE. UU.) y uno en un entorno de bajos recursos (República Unida de Tanzania) con un total de 322 participantes. Dos estudios usaron CPAP con máscara facial, dos estudios usaron CPAP nasal y un estudio usó CPAP endotraqueal y presión negativa continua para un pequeño número de recién nacidos con menos morbilidades(71).

La intervención consistió en el empleo de CPAP con máscara, cánula nasal, tubo nasofaríngeo o tubo endotraqueal en lactantes con respiración espontánea y se comparó con oxígeno suplementario si es necesario, administrado por campana cefálica o cánula nasal de bajo flujo (oxígeno suplementario solo). Los bebés se incluyeron si tenían SDR (definido como un lactante que necesita FiO2 [fracción de oxígeno inspirado] >0,30). La edad media al ingreso al estudio osciló entre 10 y 150 horas después del nacimiento. El peso medio al nacer de los lactantes fue de 1,7 a 2,0 kg, y 2 ensayos excluyeron a los lactantes que pesaban menos de 1,0 kg al nacer. En los desenlaces críticos evaluados para la comparación del uso de CPAP con oxígeno suplementario se informó una disminución en la mortalidad por todas las causas al momento del alta hospitalaria (RR 0,53; IC 95 % 0,34-0,83; 5 ensayos, 322 participantes; certeza moderada), disminución en el uso de ventilación mecánica al momento del alta hospitalaria (RR 0,72; IC 95 % 0,54-0,96; 3 ensayos; 233 participantes; certeza muy baja), disminución del tratamiento fallido (un resultado compuesto de muerte o uso de ventilación mecánica) al alta hospitalaria (RR 0,64; IC 95 % 0,50-0,82; 5 ensayos; 322 participantes; certeza muy baja), aumento del neumotórax al momento del alta hospitalaria (RR 2,48; IC 95 %: 1,16-5,30; 4 ensayos; 270 participantes; certeza baja) y poco o ningún efecto sobre la displasia broncopulmonar (definida como dependencia de oxígeno a los 28 días) a las 36 semanas de (RR 1,04; IC 95 % 0,35-3,13; 2 ensayos; 209 participantes) (71).

Además, se informó una disminución en el desenlace compuesto de muerte o insuficiencia respiratoria por criterio de gases sanguíneos anormales al momento del alta hospitalaria (RR 0,53; IC 95 % 0,32-0,90; 1 ensayo; 158 participantes), disminución en el desenlace de muerte o de "traslado a una UCIN" al alta hospitalaria (RR 0,49; IC 95 % 0,30-0,78; 1 ensayo; 158 lactantes) y disminución en la duración de la oxigenoterapia al momento del alta hospitalaria (DM 0,20 días; IC 95 % -2,47-2,87; 1 ensayo; 24 lactantes) (71).

Para dar respuesta a la comparación del uso de CPAP temprano comparado con el empleo tardío de este, la evidencia provino de una RS (72) cuyo objetivo fue determinar si el inicio temprano del CPAP en comparación con el tardío da como resultado una menor mortalidad y una menor necesidad de ventilación con presión positiva intermitente en recién nacidos prematuros con dificultad respiratoria

que incluyó 4 ensayos que reclutaron un total de 119 participantes. 2 fueron cuasi-aleatorios y los otros 2 no proporcionaron detalles sobre el método de asignación al azar o la asignación utilizada.

Se incluyeron comparaciones de CPAP temprana (a partir de la asignación al azar) administrada mediante cánulas nasales, máscara, tubo nasofaríngeo único o tubo endotraqueal versus una política de CPAP tardía (iniciada en una fracción de oxígeno inspirado [FiO_2] de aproximadamente 0,6 o más) (72).

Los lactantes eran elegibles para la inclusión si tenían un diagnóstico de SDR (basado en criterios clínicos y radiológicos) y respiraban espontáneamente. Los bebés fueron aleatorizados para recibir CPAP inmediatamente tan pronto como se hizo el diagnóstico de SDR ("grupo temprano") o para retrasar el tratamiento hasta el deterioro según lo definido por el estudio ("grupo retrasado"). El grupo de CPAP temprano recibió CPAP a una edad media de 7 a 18 horas después del nacimiento y requirió FiO_2 de 0,30 a 0,60. El grupo de CPAP tardía requirió una FiO_2 de 0,60 a 1,0, pero en ningún ensayo se indicó la edad media de recepción de CPAP. Al evaluar los desenlaces, se informó poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas al alta hospitalaria (RR 0,93; IC 95 % 0,43-2,03; 4 ensayos; 119 participantes; certeza baja), disminución en el uso de ventilación mecánica al momento del alta hospitalaria (RR 0,77; IC 95 % 0,43-1,38; 4 ensayos; 119 participantes; certeza muy baja), poco o ningún efecto sobre el neumotórax (RR 1,09; IC 95 % 0,39-3,04; 2 ensayos; 98 participantes; certeza baja) y aumento de la displasia broncopulmonar a las 36 semanas de EPM (RR 1,42; IC 95 % 0,10-20,49; 1 ensayo; 29 participantes; certeza muy baja) (72).

Balance riesgo-beneficio: la evidencia muestra beneficios en cuanto a la disminución de la mortalidad, la ventilación mecánica y disminución del tratamiento fallido. Se describen daños menores como aumento en el neumotórax y poco efecto en la displasia broncopulmonar, por lo tanto, cuando se comparó el CPAP con el oxígeno suplementario los beneficios superan los riesgos. En la comparación de CPAP temprano versus tardía se evidencian beneficios pequeños con disminución del uso de ventilación mecánica, así como daños menores con aumento de displasia broncopulmonar con poco efecto en la mortalidad.

Uso de recursos: la aplicación de la intervención requiere de CPAP para bebés prematuros o de bajo peso al nacer por lo cual debe realizarse en unidades de cuidados intensivos o especiales en establecimientos de segundo o tercer nivel de atención de acuerdo con disponibilidad. Los dispositivos CPAP incluyen una fuente de presión con una mezcla de aire y oxígeno, entre los cuales se encuentra CPAP de "burbuja" (bajo el agua, con sello de agua), CPAP de ventilador y CPAP "*Infant Flow Driver*". La CPAP también requiere una "interfaz", que suele ser una máscara o cánulas nasales, además, se necesitan tubos desechables y catéteres de succión, así como de insumos médicos y recurso humano para brindar el tratamiento y mantener la vigilancia de los bebés.

Valores y preferencias: una RS describe que las familias quieren entender qué equipo médico se está utilizando para atender a sus bebés y por qué. Los estudios informan que las familias pueden percibir que la ventilación mecánica y la CPAP es intimidante y aterrador y que estos tratamientos pueden incrementar sus sentimientos de insuficiencia y falta de control sobre la atención médica de su bebé(73),(74). Las familias también sienten preocupación por el dolor y la incomodidad que experimenta su bebé en la UCIN(20).

No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran la CPAP en lugar del oxígeno suplementario para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si consideran que la CPAP es más o menos aceptable que el oxígeno suplementario.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales expresan que esta intervención ya se está desarrollando en los establecimientos de salud que atienen a estos bebés y consideran que la recomendación basada en la evidencia presentada será aceptada por los clínicos una vez se han mostrado los beneficios para su salud. Sin embargo, se necesita garantizar el equipo, insumos y recurso humano capacitado para el tratamiento de los bebés.

PREGUNTA 17. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento comparado con oxigenoterapia suplementaria por campana cefálica, máscara facial o cánula nasal?

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento comparado con ventilación mecánica?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ● Rc	17	La terapia de ventilación a presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) se recomienda inmediatamente después del nacimiento para los recién nacidos muy prematuros (< 32 semanas de gestación) de manera precoz (menor de 15 minutos de vida) o profiláctica (15 a 60 minutos de vida) con o sin dificultad respiratoria. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**

Resumen de evidencia

Para la comparación del uso de CPAP inmediatamente al nacimiento comparado con oxígeno suplementario, se tomó evidencia que derivó de una RS(75), donde se incluyeron ocho ensayos que reclutaron 3201 recién nacidos con un rango de 24 a 32 semanas de gestación , en el metaanálisis cuatro ensayos, con 765 recién nacidos, compararon el CPAP con la atención de apoyo, y tres ensayos (2364 RN) compararon el CPAP con la ventilación mecánica y un ensayo (72 RN) comparó la CPAP profiláctica con la CPAP muy precoz. Los estudios se realizaron en países de ingresos medios y altos: Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Chile, Italia, Nueva Zelanda, Paraguay, Perú, Uruguay y Estados Unidos. Los bebés fueron muy o extremadamente prematuros, o de MBPN (menos de 1500 gramos); ningún estudio incluyó recién nacidos prematuros tardíos o recién nacidos con bajo peso al nacer. Se incluyó como intervención CPAP nasal profiláctica (iniciada dentro de los primeros 15 minutos) o CPAP nasal muy temprana independientemente del estado respiratorio (iniciada dentro de la primera hora de vida) en lactantes que parecían necesitar estabilización respiratoria adicional(75).

Se definió CPAP profiláctica como CPAP que comienza dentro de los primeros 15 minutos de vida independientemente del estado respiratorio, y CPAP muy temprana como CPAP que generalmente comienza en la sala de partos después de los primeros 15 minutos, pero dentro de los primeros 60 minutos de vida y antes del inicio del síndrome de dificultad respiratoria establecido. Se incluyeron las siguientes comparaciones(75):

CPAP profiláctica o muy temprana en comparación con:

- Atención de apoyo que puede haber incluido oxígeno suplementario administrado por campana cefálica o cánula nasal estándar.
- Ventilación mecánica con o sin surfactante iniciada dentro de los primeros 15 minutos de vida generalmente en la sala de partos.
- Entre sí, es decir, CPAP profiláctica frente a CPAP muy precoz, si se utilizó un tensioactivo como LISA o MIST, debería haberse utilizado en ambos grupos de la misma manera.

Para la intervención sobre el uso de CPAP profiláctico o muy temprano en comparación con atención de apoyo, los desenlaces críticos evaluados informaron poca o ninguna diferencia en la mortalidad por todas las causas al momento del alta en comparación con el tratamiento de apoyo (RR 1,09; IC 95 % 0,60-1,96; I^2 0 %; 4 estudios; 765 participantes; certeza moderada por seria imprecisión), disminución del riesgo de "tratamiento fallido" (definido como apnea recurrente, hipoxia, hipercapnia, aumento del requerimiento de oxígeno o necesidad de ventilación mecánica) al alta hospitalaria (RR 0,60; IC 95 % 0,49-0,74; I^2 0 %; 4 ensayos; 765 participantes; certeza muy baja por falta de cegamiento), disminu-

ción de la displasia broncopulmonar a las 36 semanas de EPM (RR 0,76; IC 95 % 0,51-1,14; 3 ensayos; 683 participantes; certeza moderada), disminución de la muerte o la displasia broncopulmonar a las 36 semanas de EPM (RR 0,69; IC 95 % 0,40-1,19; 1 ensayo; 256 participantes; certeza baja), disminución del neumotórax al momento del alta hospitalaria (RR 0,75; IC 95 % 0,35-1,61; 3 ensayos, 568 participantes; certeza baja) y disminución en el uso de surfactante al momento del alta hospitalaria (RR 0,75; IC 95 % 0,58-0,96; 3 ensayos, 683 participantes) (75).

No se evaluó el efecto de la edad gestacional ni el peso al nacer por no haber ensayos suficientes para ningún desenlace crítico.

Para dar respuesta a la interrogante de CPAP de uso inmediato comparado con la ventilación mecánica, se obtuvo evidencia de la misma revisión(75), citada previamente donde se incluyeron 3 ensayos con 2364 participantes muy prematuros (<32 semanas de gestación). Los desenlaces evaluados reportaron poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas al alta hospitalaria (RR 0,82; IC 95 % 0,66-1,03; 3 ensayos, 2358 participantes; certeza moderada); disminución en el riesgo de "tratamiento fallido" (definido como apnea recurrente, hipoxia, hipercapnia, aumento del requerimiento de oxígeno o necesidad de ventilación mecánica) al alta hospitalaria (RR 0,49; IC 95 % 0,45-0,54; 2 ensayos; 1042 participantes; certeza moderada); disminución de la displasia broncopulmonar a las 36 semanas de EPM (RR 0,89; IC 95 % 0,80-0,99; 3 ensayos; 2150 participantes; certeza moderada); disminución en el resultado combinado de mortalidad por todas las causas y displasia broncopulmonar a las 36 semanas de EPM (RR 0,89; IC 95 % 0,81-0,97; 3 ensayos; 2358 participantes; certeza moderada) y poco o ningún efecto sobre el neumotórax al momento del alta hospitalaria (RR 1,24; IC 95 % 0,91-1,69; 3 ensayos, 2357 participantes; certeza baja). Además, los autores informaron en el desenlace relacionado al neurodesarrollo poco o ningún efecto sobre el deterioro del desarrollo neurológico (definido como parálisis cerebral, retraso en el desarrollo, deterioro intelectual, ceguera o sordera neurosensorial) entre los 18 y los 22 meses de edad (RR 0,91; IC 95 % 0,62-1,32; 1 ensayo; 976 participantes; certeza moderada) y una disminución en el uso de surfactante (RR 0,60; IC 95 % 0,57-0,63; 3 ensayos; 2354 lactantes) (75).

No se evaluó el efecto de la EG ni el peso al nacer por que no hubo ensayos suficientes para ningún resultado crítico.

CPAP profiláctico en comparación con CPAP muy temprano

Sólo de la revisión para esta comparación informó que no está claro si hay alguna diferencia en la incidencia de displasia broncopulmonar (RR 0,5; IC 95 % 0,05-5,27; evidencia de certeza muy baja). No se informó el desenlace combinado de muerte y displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular de Grado 3 o 4 ni del desarrollo neurológico y se informó el tratamiento fallido, pero sin reporte de datos. Para el desenlace de muerte, es probable que haya habido (RR 0,75; IC 95 % 0,29-1,94; 1 estudio, 72 lactantes; evidencia de certeza muy baja) (75).

Balance riesgo-beneficio: la evidencia obtenida muestra beneficios pequeños cuando se compara el uso CPAP inmediatamente después del nacimiento versus oxígeno suplementario con disminución del tratamiento fallido, en la displasia broncopulmonar y el neumotórax sin evidencia de daños. Cuando se comparó el uso de CPAP inmediatamente después al nacimiento comparado con ventilación mecánica, se muestra beneficios moderados con una disminución del tratamiento fallido y en la displasia broncopulmonar, no hay evidencia de daños lo que evidencie que los beneficios son superiores.

Uso de recursos: la aplicación de la intervención requiere de CPAP para bebés prematuros o de bajo peso al nacer por lo cual debe realizarse en unidades de cuidados intensivos o especiales en establecimientos de segundo o tercer nivel de atención. Los dispositivos CPAP incluyen una fuente de presión con una mezcla de aire y oxígeno, entre los tipos se encuentran lo CPAP de "burbuja" (bajo el agua, con sello de agua), CPAP de ventilador y CPAP "*Infant Flow Driver*". CPAP también requiere una "interfaz", que suele ser una máscara o cánulas nasales. También se necesitan tubos desechables y catéteres de succión, así como de insumos médicos y recurso humano para brindar el tratamiento y mantener la vigilancia de los bebés.

Valores y preferencias: la revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso

al nacer, describe que los cuidadores quieren ayuda para interactuar con sus bebés, especialmente cuando están bajo terapias que dificultan el contacto físico(20). Quieren aprender sobre el entorno de atención de la salud en el que deben permanecer y cuidar a su bebé. La familia quiere entender qué equipo médico se está utilizando y por qué. Además, pueden encontrar la ventilación mecánica y CPAP intimidante y aterradora y que estas terapias pueden acentuar sus sentimientos de insuficiencia y falta de control sobre el cuidado de la salud de su bebé (73), (74). Las familias también sienten preocupación por el dolor y la incomodidad que experimenta su bebé en la UCIN (20). No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran la CPAP inmediata para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si la encuentran más o menos aceptable que el ventilador mecánico.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales consideran que las recomendaciones pueden ser fácilmente aceptadas por los clínicos; sin embargo, se necesita garantizar el equipo, insumo y recurso humano capacitado para colocar el CPAP. Se requiere además supervisión y seguimiento de los pacientes durante el tiempo que mantengan los dispositivos colocados.

Expresan además que puede ser difícil para el médico determinar el estado respiratorio de los bebés prematuros poco después del nacimiento y predecir con precisión el pronóstico. Sin embargo, los bebés prematuros con insuficiencia respiratoria pueden no mostrar signos de dificultad respiratoria en las primeras horas después del nacimiento y los bebés con dificultad respiratoria temprana pueden mejorar con el empleo de CPAP. Por lo que, los trabajadores de la salud actualmente en la práctica en la atención inmediata del recién nacidos en la sala de partos, unidades de cuidados especiales o de intensivos lo está empleando siendo el primer escoge para el manejo de estos recién nacidos, independientemente del estado respiratorio, favoreciendo su bienestar lo que facilita la implementación de la recomendación.

PREGUNTA 18. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del dispositivo de presión CPAP de burbuja comparado con otros dispositivos de presión de CPAP en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria o post extubación?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ● Rc	18	Para los bebés prematuros que necesitan terapia de ventilación a presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), se recomienda el uso de CPAP de burbuja en lugar de otros dispositivos de presión (p. ej., CPAP de ventilador). Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯

Resumen de evidencia

La evidencia provino de una RS revisión sistemática de 15 ECA que incluyeron un total de 1437 participantes(76). La mayoría de los ensayos fueron pequeños (mediana del número de participantes 88 [RIC 39-140]). Se realizaron durante los últimos 25 años en centros neonatales de siete países (Albania, Armenia, Brasil, India, República Islámica de Irán, Italia y Reino Unido). Los criterios de inclusión fueron los lactantes que requirieron tratamiento primario para el SDR después del nacimiento o después de un período de ventilación mecánica (posextubación). La mayoría de los bebés nacieron antes de las 32 semanas de gestación (muy prematuros). Trece ensayos incluyeron lactantes con SDR y recién nacidos después de la extubación, dos ensayos incluyeron recién nacidos con SDR solamente y ningún ensayo incluyó recién nacidos después de la extubación. Todos los ensayos compararon CPAP de burbujas con ventilador o dispositivos de CPAP IFD. Todos los dispositivos fueron fabricados comercialmente; no se utilizaron dispositivos fabricados o adaptados localmente. Las interfaces en todos los ensayos fueron cánulas nasales cortas. Los desenlaces críticos evaluados reportan en la mortalidad por todas las causas al alta hospitalaria poco o ningún efecto (RR 0,93; IC 95 % 0,64-1,36; 10 ensayos; 1189 participantes; certeza baja), disminución en el "fracaso del tratamiento"(definido como apnea recurrente, hipoxia, hipercapnia, aumento del requerimiento de oxígeno o la recepción de ventilación mecánica dentro de las 72 horas posteriores al inicio del CPAP nasal) al alta hospitalaria (RR 0,76; IC 95 % 0,60-0,95; 13 ensayos; 1239 participantes; certeza baja), disminución del neumotórax (RR 0,73; IC 95 % 0,40-1,34; 14 ensayos; 1340 participantes; certeza baja), disminución de la displasia broncopulmonar (dependencia de oxígeno a los 28 días) (RR 0,76; IC 95 % 0,53-1,10; 7 ensayos; 603 participantes; certeza baja) y un aumento de la lesión nasal (definida como ulceración, hemorragia, lesión del tabique y cicatrización, pero sin incluir la hiperemia y el eritema) al momento del alta hospitalaria (RR 2,29; IC 95 % 1,37-3,82; 8 ensayos, 753 participantes; certeza baja) y disminución en la duración de la estancia hospitalaria (en días) (DM -3,27; IC 95 % -4,99 a -1,56 días; 5 ensayos; 591 participantes).

No hubo suficientes ensayos para evaluar el efecto de la EG y el peso para ninguno de los desenlaces para el análisis de los subgrupos.

Balance riesgo-beneficio: se evidencian beneficios con la aplicación de CPAP de burbujas como disminución del neumotórax, displasia broncopulmonar y tratamiento fallido los cuales superan los daños menores como el aumento de la lesión nasal (definida como ulceración, sangrado, lesión del tabique y/o cicatrización, pero excluyendo la hiperemia y el eritema).

Uso de recursos: estudios en países de ingresos bajos y medianos(77), (78), (79), (80) informan sobre el bajo costo y factibilidad de establecer los dispositivos de burbuja CPAP en los servicios de atención.

La aplicación de la intervención requiere de CPAP de burbuja para bebés prematuros o de bajo peso al nacer, por lo cual, debe realizarse en unidades de cuidados intensivos o especiales en establecimientos de segundo o tercer nivel de atención. Los dispositivos CPAP incluyen una fuente de presión con una mezcla de aire y oxígeno entre los tipos se encuentran los CPAP de "burbuja" (bajo el agua, con sello de

agua), CPAP de ventilador y CPAP "*Infant Flow Driver*". CPAP también requiere una "interfaz", que suele ser una máscara o cánulas nasales. También se necesitan tubos desechables y catéteres de succión, así como de insumos médicos y recurso humano para brindar el tratamiento y mantener la vigilancia de los bebés.

Valores y preferencias: la revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer describe que los cuidadores quieren ayuda para interactuar con sus bebés, especialmente cuando están bajo terapias que dificultan el contacto físico(20). Quieren aprender sobre el entorno de atención de la salud en el que deben permanecer y cuidar a su bebé. La familia quiere entender qué equipo médico se está utilizando y por qué. Además, pueden encontrar la ventilación mecánica y CPAP intimidante y aterrador y que estas terapias pueden acentuar sus sentimientos de insuficiencia y falta de control sobre el cuidado de la salud de su bebé(73), (74). Las familias también sienten preocupación por el dolor y la incomodidad que experimenta su bebé en la UCIN (20). Los estudios realizados en países de ingresos bajos y medios (LMIC) indican que la CPAP de burbuja es valiosa y aceptable para las familias y los trabajadores de la salud(81), (82). No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran la CPAP de burbujas en lugar de otros tipos de CPAP para su bebé.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales consideran que las recomendaciones pueden ser fácilmente aceptadas por los clínicos; sin embargo, se necesita garantizar el equipo, insumo y recurso humano capacitado para colocar el CPAP. Se requiere además supervisión y seguimiento de los pacientes durante el tiempo que mantengan los dispositivos colocados.

PREGUNTA 19. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina y cafeína) en cualquier dosis para el tratamiento de la apnea en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢	19	La cafeína se recomienda para el tratamiento de la apnea en bebés prematuros. **Dosis de carga**: 20-25 mg/kg por dosis de carga IV o VO, a pasar en 30 min. **Mantenimiento**: 5-10 mg/kg por dosis IV dosis lenta u oral cada 24 hrs. (iniciarla 24 horas después de la dosis de carga). **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
PBP 🟡	✓	Si no hay cafeína disponible, se pueden considerar otras metilxantinas (aminofilina o teofilina). **Dosis**: **Teofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Aminofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Contemplar los efectos adversos al momento de su elección.**

Resumen de evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta se obtuvo la evidencia de una RS (83) de 18 ECA que incluyó 2705 prematuros que recibieron metilxantinas para cualquier indicación. Los criterios de inclusión fueron edad gestacional al nacer menor de 37 semanas y evidencia de apnea. Se incluyeron 6 ECA con un total de 959 recién nacidos prematuros de seis países (Australia, Canadá, Francia, India, Reino Unido y EE. UU.). El estudio de mayor tamaño fue denominado Terapia con cafeína para la apnea del prematuro (84), contó con 767 participantes (peso al nacer de 0,5-1,2 kg) de nueve países los cuales recibieron metilxantinas para el tratamiento de la apnea y se realizó un seguimiento después de cinco años. Los otros 5 ensayos fueron pequeños, con menos de 100 lactantes en cada ensayo.

Los desenlaces críticos evaluados informaron una disminución de la mortalidad por todas las causas al alta hospitalaria (RR 0,49; IC 95 % 0,14-1,78; 3 ensayos; 154 participantes; certeza baja), disminución de cualquier episodio de apnea al momento del alta hospitalaria (RR 0,70; IC 95 % 0,30-1,62; 1 ensayo; 43 participantes; certeza muy baja), disminución del uso de ventilación mecánica al momento del alta hospitalaria (RR 0,34; IC 95 % 0,12-0,97; 5 ensayos; 192 participantes; certeza baja), disminución de la displasia broncopulmonar a las 36 semanas de EPM (RR 0,72; IC 95 %: 0,58-0,89; 1 ensayo; 805 participantes; certeza moderada). Además, cuando se evaluó el desenlace compuesto de muerte o discapacidad grave del neurodesarrollo en el seguimiento más reciente, cinco años, (RR 0,85; IC 95 % 0,71-1,01; 1 ensayo, 767 participantes; certeza moderada). Se definió como resultado compuesto como muerte o supervivencia a los cinco años con uno o más de los siguientes criterios: deterioro motor (definido como un nivel del sistema de clasificación de la función motora gruesa de 3 a 5), deterioro cognitivo (definido como

un coeficiente intelectual la escala completa < 70), problemas de comportamiento, mala salud general, sordera y/o ceguera, todos medidos mediante pruebas validadas.

No hubo suficientes ensayos para evaluar el efecto de la EG y el peso para ninguno de los desenlaces para el análisis de los subgrupos.

Balance riesgo-beneficio: se evidencian beneficios moderados como disminución de la mortalidad, de la displasia broncopulmonar, de la ventilación mecánica y de la discapacidad del desarrollo neurológico. No se registran daños considerando a los bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas de la gestación.

Uso de recursos: un estudio sobre evaluación económica para determinar la rentabilidad del tratamiento con cafeína en comparación con placebo para el tratamiento de la apnea del prematuro en lactantes con peso al nacer inferior a 1250 g, desde el nacimiento hasta los 18 a 21 meses de edad corregida, mostró que el costo promedio por niño fue de 124 466 USD en el grupo de cafeína y 133 505 USD en el grupo de placebo (diferencia: 9039 USD) concluyendo que la terapia con cafeína para la apnea del prematuro es económicamente atractiva cuando se miden al alta hospitalaria y hasta los 18 a 21 meses de edad corregida (85).

Los profesionales expresan que el uso de la metilxantina se está empleado actualmente en los establecimientos de salud donde se atienden estos bebés por lo que se encuentra disponible. También se cuenta con alternativas en el cuadro básico de medicamentos esenciales en el ministerio de salud. Las metilxantinas se encuentran en formulaciones intravenosas y orales. El citrato de cafeína está disponible en 20 mg/mL y 10 mg/mL para uso intravenoso y oral, respectivamente. La cafeína oral viene como una formulación lista para usar que no necesita mezclarse. La teofilina está disponible en forma líquida de 50 a 60 mg/5 mL. La aminofilina está disponible en ampollas de 25 mg/mL.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o BPN informó (dentro de un tema sobre el entorno de la salud) que los cuidadores quieren mecanismos e iniciativas que los ayuden a interactuar con sus bebés, especialmente cuando se someten a terapias que dificultan el contacto físico con el bebé(20). También quieren aprender sobre el entorno de atención médica (incluido el equipo en uso) donde deben permanecer y cuidar al bebé. No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran las metilxantinas para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si las encuentran más o menos aceptables que otros medicamentos o ningún tratamiento.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales consideran que las recomendaciones pueden ser fácilmente aceptadas por los clínicos; sin embargo, se debe garantizar la disponibilidad de la cafeína. Reconocen que la cafeína es parte del cuadro básico de los medicamentos esenciales y tiene la facilidad de aplicación de una vez al día; sin embargo, cuando este no esté disponible, pueden usarse otras alternativas como la aminofilina o teofilina, advirtiendo que se deben valorar los efectos adversos a la hora de seleccionar por lo que concordaron en generar un punto de buena práctica para enfatizar en este dato.

La toxicidad de las metilxantinas, especialmente con la aminofilina y teofilina, en los prematuros puede ocurrir debido a la reducción de la depuración renal, lo que da lugar a una vida media más prolongada y provoca taquicardia, convulsiones, efectos gastrointestinales, nerviosismo, intolerancia alimentaria, temblores, disminución del aumento de peso, enterocolitis necrosante y osteopenia. Se observa menos toxicidad con la cafeína la cual tiene una absorción enteral más confiable y parece estar asociada con menos efectos adversos y más leves que otras metilxantinas por lo que es necesario que el personal sanitario informe a los padres sobre los beneficios, riesgos que trae a su recién nacido (83).

PREGUNTA 20. ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina y cafeína) en cualquier dosis para extubación en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢	20	La cafeína se recomienda para la extubación de bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación. Iniciar 24 horas previo a la extubación con una dosis de carga de 20-25 mg de carga IV o VO a pasar en 30 min. **Dosis de mantenimiento**: 5-10 mg/kg por dosis IV lenta o VO cada 24 hrs. (iniciarla 24 horas después de la dosis de carga) por día durante seis días. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
PBP 🟡	✓	Si no hay cafeína disponible, se pueden considerar otras metilxantinas (aminofilina o teofilina). **Dosis**: **Teofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Aminofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Contemplar los efectos adversos al momento de su elección.**

Resumen de evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta, se obtuvo evidencia sobre la efectividad de una RS (83) con población de recién nacidos prematuros que recibieron metilxantinas e incluyeron 7 ECA con un total de 870 participantes de cinco países (Australia, Canadá, España, el Reino Unido y los EE. UU.). Como criterio de inclusión, se contempló a RN con EG al nacer menor de 34 semanas con la extubación planificada. En los desenlaces críticos evaluados, se informó de una disminución de la extubación fallida (definida como la necesidad de volver a intubar al recién nacido) al alta hospitalaria (RR 0,48; IC 95 % 0,32-0,71; 6 ensayos; 197 participantes; certeza moderada), disminución de la displasia broncopulmonar (definida como la necesidad de oxígeno suplementario) a las 36 semanas de EPM (RR 0,81; IC 95 % 0,70-0,92; 2 ensayos; 704 participantes; certeza moderada), para el desenlace compuesto de mortalidad o neurodesarrollo, una disminución de la muerte o una discapacidad importante del desarrollo neurológico en el último seguimiento (cinco años) (RR 0,85; IC 95 % 0,73-0,99; 1 ensayo; 676 participantes; certeza moderada).

No hubo suficientes ensayos para evaluar el efecto de la EG y el peso para ninguno de los desenlaces críticos para el análisis de los subgrupos.

Balance riesgo-beneficio: los profesionales expresan que actualmente se cuenta con la cafeína para el uso en la extubación de estos bebés la cual muestra beneficios moderados en la disminución de la mortalidad, de la displasia broncopulmonar, extubación fallida y de la discapacidad del desarrollo neurológico. No se registran daños.

Uso de recursos: un estudio sobre evaluación económica para determinar la rentabilidad del

tratamiento con cafeína en comparación con placebo para el tratamiento de la apnea del prematuro en lactantes con peso al nacer inferior a 1250 g, desde el nacimiento hasta los 18 a 21 meses de edad corregida mostró que el costo promedio por niño fue de 124 466 USD en el grupo de cafeína y 133 505 USD en el grupo de placebo (diferencia: 9039 USD) concluyendo que la terapia con cafeína para la apnea del prematuro es económicamente atractiva cuando se miden al alta hospitalaria y hasta los 18 a 21 meses de edad corregida(85).

Los profesionales expresan que el uso de la metilxantina se está empleado actualmente en los establecimientos de salud donde se atienden estos bebés por lo que se encuentra disponible. También se cuenta con alternativas en el cuadro básico de medicamentos esenciales en el ministerio de salud. Las metilxantinas se encuentran en formulaciones intravenosas y orales. El citrato de cafeína está disponible en 20 mg/mL y 10 mg/mL para uso intravenoso y oral, respectivamente. La cafeína oral viene como una formulación lista para usar que no necesita mezclarse. La teofilina está disponible en forma líquida de 50 a 60 mg/5 mL. La aminofilina está disponible en ampollas de 25 mg/mL.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o BPN informó (dentro de un tema sobre el entorno de la salud) que los cuidadores quieren mecanismos e iniciativas que los ayuden a interactuar con sus bebés, especialmente cuando se someten a terapias que dificultan el contacto físico con el bebé(20). También quieren aprender sobre el entorno de atención médica (incluido el equipo en uso) donde deben permanecer y cuidar al bebé. No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran las metilxantinas para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si las encuentran más o menos aceptables que otros medicamentos o ningún tratamiento.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales consideran que las recomendaciones pueden ser fácilmente aceptadas por los clínicos; sin embargo, se debe garantizar la disponibilidad de la cafeína. Reconocen que la cafeína es parte del cuadro básico de los medicamentos esenciales con la facilidad de aplicarla una vez al día; sin embargo, cuando este no esté disponible, pueden usarse otras alternativas como la aminofilina o teofilina, advirtiendo que se deben valorar los efectos adversos a la hora de seleccionarlos, por lo que concordaron en generar un punto de buena práctica para enfatizar en este dato.

PREGUNTA 21. ¿Cuál es la eficacia del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina o cafeína) en cualquier dosis para la prevención de la apnea en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢 Rc	21	Se recomienda el uso de la cafeína para la prevención de la apnea en bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación. **Dosis de carga**: 20-25 mg de carga IV o VO a pasar en 30 min. **Dosis de mantenimiento**: 5-10 mg/kg por dosis IV lenta o VO cada 24 hrs (iniciarla 24 horas después de la dosis de carga) por seis semanas. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
PBP 🟡	✓	Si no hay cafeína disponible, se pueden considerar otras metilxantinas (aminofilina o teofilina). **Dosis**: **Teofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Aminofilina**: Carga: 8 mg/kg en infusión EV durante un lapso de 30 min. Mantenimiento: 1,5 a 3 mg/kg por dosis EV lenta cada 8 a 12 hrs. **Contemplar los efectos adversos al momento de su elección.**

Resumen de evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta, se obtuvo evidencia de la RS previamente citada donde los recién nacidos prematuros recibieron metilxantinas (83). Los criterios de inclusión contemplaron una edad gestacional al nacer inferior a 34 semanas y sin evidencia de apnea. Se incluyeron 7 ECA con un total de 706 recién nacidos prematuros. El estudio más grande también fue el ensayo sobre la terapia con cafeína para la apnea del prematuro que siguió a 423 participantes que recibieron metilxantinas para la prevención de la apnea (84). En los desenlaces críticos evaluados se reportó poco o ningún efecto sobre la mortalidad al alta hospitalaria (RR 2,19; IC 95 % 0,85-5,68; 3 ensayos; 129 participantes certeza baja), disminución en cualquier episodio de apnea al momento del alta hospitalaria (RR 0,19; IC 95 % 0,09-0,41; 2 ensayos; 104 participantes; certeza baja), poco o ningún efecto sobre el uso de ventilación mecánica al momento del alta hospitalaria (RR 1,33; IC 95 % 0,48-3,72; 4 ensayos; 208 participantes; certeza baja), disminución de la displasia broncopulmonar (definida por el uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de PMA) (RR 0,78; IC 95 % 0,63-0,97; 3 ensayos; 541 participantes; certeza moderada).

No hubo suficientes ensayos para evaluar el efecto de la EG y el peso para ninguno de los desenlaces críticos para el análisis de los subgrupos.

Balance riesgo-beneficio: los profesionales expresan que actualmente se cuenta con la cafeína para la prevención de la apnea de estos bebés la cual muestra beneficios moderados en la disminución de la mortalidad, de la displasia broncopulmonar, extubación fallida y de la discapacidad del desarrollo neurológico. Hay incertidumbre relacionada a los daños so-

bre la mortalidad sobre aspectos relacionados al desenlace del neurodesarrollo o muerte y un aumento en el uso de ventilación mecánica. Los panelistas expresan que cuando es considerado el uso de otras metilxantinas para el mismo fin por la falta de disponibilidad de la cafeína también es fundamental contemplar los efectos adversos de otras metilxantinas.

Uso de recursos: un estudio sobre evaluación económica para determinar la rentabilidad del tratamiento con cafeína en comparación con placebo para el tratamiento de la apnea del prematuro en lactantes con peso al nacer inferior a 1250 g, desde el nacimiento hasta los 18 a 21 meses de edad corregida, mostró que el costo promedio por niño fue de 124 466 USD en el grupo de cafeína y 133 505 USD en el grupo de placebo (diferencia: 9039 USD) concluyendo que la terapia con cafeína para la apnea del prematuro es económicamente atractiva cuando se miden al alta hospitalaria y hasta los 18 a 21 meses de edad corregida(85).

Los profesionales expresan que el uso de la metilxantina se está empleado actualmente en los establecimientos de salud donde se atienden estos bebés por lo que se encuentra disponible. También se cuenta con alternativas en el cuadro básico de medicamentos esenciales en el ministerio de salud. Las metilxantinas se encuentran en formulaciones intravenosas y orales. El citrato de cafeína está disponible en 20 mg/mL y 10 mg/mL para uso intravenoso y oral, respectivamente. La cafeína oral viene como una formulación lista para usar que no necesita mezclarse. La teofilina está disponible en forma líquida de 50 a 60 mg/5 mL. La aminofilina está disponible en ampollas de 25 mg/mL.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o BPN informó (dentro de un tema sobre el entorno de la salud) que los cuidadores quieren mecanismos e iniciativas que los ayuden a interactuar con sus bebés, especialmente cuando se someten a terapias que dificultan el contacto físico con el bebé (20). También quieren aprender sobre el entorno de atención médica (incluido el equipo en uso) donde deben permanecer y cuidar al bebé. No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran las metilxantinas para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si las encuentran más o menos aceptables que otros medicamentos o ningún tratamiento.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales consideran que las recomendaciones pueden ser fácilmente aceptadas por los clínicos; sin embargo, se debe garantizar la disponibilidad de la cafeína. Reconocen que la cafeína es parte del cuadro básico de los medicamentos esenciales con la facilidad de aplicarla una vez al día; sin embargo, cuando este no esté disponible, pueden usarse otras alternativas como la aminofilina o teofilina advirtiendo que se deben valorar los efectos adversos a la hora de seleccionar la alternativa por lo que concordaron en generar un punto de buena práctica para enfatizar en este dato.

Participación y apoyo de la familia

PREGUNTA 22. ¿Cuál es el beneficio y seguridad que brinda la participación de las familias en la atención médica de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer hospitalizados comparada con la atención hospitalaria habitual?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor ● Rc	22	Se recomienda la participación de la familia en la atención de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer en los establecimientos de salud. Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯ a moderada ⊕⊕⊕◯

Resumen de evidencia

Para dar respuesta a esta pregunta la evidencia se extrajo de una RS (86) que incluyó 15 ECA con 5240 participantes cuyo objetivo fue evaluar los efectos de las intervenciones para aumentar la participación familiar en la atención neonatal de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer en comparación con la atención estándar de la UCIN en los resultados de los lactantes y los padres. Los ensayos se desarrollaron en diez países de ingresos medios y altos (China, Irán e India, Suecia, Canadá, Nueva Zelanda, Australia, Taiwán, Corea del sur y Estados Unidos). Todos los ensayos incluyeron recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer; 7 estaban compuestos predominantemente (> 75 %) por lactantes más pequeños con edad gestacional < 32 semanas o peso al nacer < 1500 g. El contenido central común de todos los ensayos era la participación de los miembros de la familia en la provisión de atención directa al lado de la cama. El contacto piel a piel o madre canguro se incluyó en 9 de los ensayos de participación familiar, aunque no se describieron la frecuencia ni la duración. En particular se proporcionó contacto piel con piel en el grupo de control en 5 de los ensayos. Otros componentes comunes de las intervenciones de la participación de la familia incluyeron la atención del desarrollo neurológico (8 ensayos), preparación para la transición al hogar (6 ensayos), y la participación de los padres en la toma de decisiones médicas (4 ensayos). Para los desenlaces críticos evaluados se informó de poco o ningún efecto sobre la mortalidad por todas las causas al momento del alta hospitalaria (OR 1,05; IC 95 % 0,53-2,09; cuatro ensayos; 2378 participantes; certeza muy baja), disminución de la infección grave al alta hospitalaria (hospitalaria (OR 0,79; IC 95 % 0,53-1,16; 6 ensayos; 2843 participantes; certeza baja); poco o ningún efecto sobre la enterocolitis necrotizante al momento del alta hospitalaria (OR 0,81; IC 95 % 0,46-1,44; 6 ensayos; 2809 participantes; certeza baja), disminución de la displasia broncopulmonar al alta hospitalaria (OR 0,74; IC 95 % 0,53-1,03; 7 ensayos; 3085 participantes; certeza baja), disminución de la retinopatía del prematuro al alta hospitalaria (OR 0,52; IC 95 % 0,34-0,80; 8 ensayos; 2551 participantes; certeza moderada) y disminución de la hemorragia intraventricular al alta hospitalaria (OR 0,74; IC 95 % 0,36-1,54; 5 ensayos; 2555 participantes; certeza muy baja). En los desenlaces relacionado con el crecimiento la evidencia informa un aumento en la velocidad de crecimiento intrahospitalario (gramos por día) (DM 2,09; IC 95 %: 1,27-2,91; 3 ensayos; 2215 participantes; certeza moderada) y un mayor desarrollo neurológico (medido con el examen Neuroconductual Neonatal - versión chino [NNE-C]) al alta hospitalaria o a la edad corregida a término, es decir, 37 semanas PMA (DM 1,11, IC 95 % 0,21-2,01) (86). En cuanto a la duración de la estancia hospitalaria, se observó una disminución en sus días de estancia (en días) (DM -2,91; IC 95 % -5,15 a -0,82; 11 ensayos, 4452 participantes), aumento en la proporción de lactantes predominante o exclusivamente amamantados al alta hospitalaria (OR 1,34; IC 95 % 1,10-1,65; 3 ensayos, 1739 participantes) y aumento en cualquier forma de lactancia materna al alta (OR 2,60; IC 95 %: 0,77-8,79; 5 ensayos, 2546 participantes) (86).

Balance riesgo-beneficio: los profesionales expresan que en los establecimientos de salud se permite el acceso de los padres a las neonatologías del país siendo necesario para mantener contacto directo con sus recién nacidos. La evidencia muestra beneficios en cuanto a la disminución de la mortalidad, aumento de peso, longitud y del neurodesarrollo. Hay evidencia de poco o ningún efecto sobre la enterocolitis necrotizante y medición del perímetro cefálico siendo evidente mayores beneficios de esta intervención.

Uso de recursos: para apoyar la participación familiar en el cuidado de los bebés, no se necesita infraestructuras, equipos o suministros especiales. Sin embargo, por el tiempo prolongado que muchas veces los bebés prematuros o de bajo peso permanecen ingresados, los establecimientos deben garantizar que las condiciones sean adecuadas para los padres procurando acceso a sanitarios, baños, sillas cómodas o espacios para que el descanso sea más placentero.

Valores y preferencias: una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o BPN informó (dentro de un tema sobre el entorno de la salud) que los cuidadores quieren mecanismos e iniciativas que los ayuden a interactuar con sus bebés, especialmente cuando se someten a terapias que dificultan el contacto físico con el bebé (20). También quieren aprender sobre el entorno de atención médica (incluido el equipo en uso) donde deben permanecer y cuidar al bebé.

Los pacientes en el panel expresaron que durante sus hijos permanecieron ingresados el personal de salud les apoyaron e instruyeron de cómo cuidar a sus bebés y brindar el aseo los que les dio tranquilidad y les hiso sentir parte del equipo.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales consideran que las recomendaciones pueden ser fácilmente aceptadas, que las madres tienen acceso las 24 horas a las instalaciones mientras están ingresados, se brinda el apoyo directo del profesional y apoyo psicológico como parte de las intervenciones. Consideran fundamental que los familiares sean parte en la toma de decisiones médicas y que estos puedan poner en práctica lo aprendido cuando sus bebés retornen a casa.

PREGUNTA 23. ¿Cuál es la eficacia que brinda la educación y asesoramiento, apoyo de los prestadores de salud y otros familiares, preparación para el alta e información por medios digitales a las familias de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer hospitalizados comparada con el cuidado usual?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor 🟢 Rc	23	Se recomienda que las familias de bebés prematuros o con bajo peso al nacer reciban apoyo adicional para cuidar a sus bebés, comenzando en los establecimientos de salud desde el nacimiento y continuando durante el seguimiento posterior al alta. El apoyo puede incluir educación, consejería y preparación para el alta por parte de trabajadores de la salud y entre padres o grupos para cuidar a los bebés. Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯
PBP 🟡	✓	Se debe entregar información a los padres sobre el esquema de seguimiento y explicar claramente la importancia de cumplir con las visitas programadas.

Resumen de evidencia

Para dar respuesta a la pregunta, la evidencia se basó en una RS de 37 estudios entre estos 25 estudios fueron ECA, 6 ECA piloto, cuatro estudios cuasi-experimentales y dos de intervención antes y después con un total de 11 758 participantes de 20 países donde la mayoría que incluyó un total de 27 se realizaron en entornos de ingresos altos. Ninguno en entornos de bajos ingresos (87). Las intervenciones comenzaron en el centro (24 ensayos) o en el domicilio (13 ensayos). Todas comenzaron después del nacimiento; ninguna intervención comenzó durante el embarazo. Ningún estudio evaluó el efecto del "apoyo habitual" que se brinda a todos los recién nacidos, mientras que todos los estudios evaluaron sólo el "apoyo adicional" (es decir, apoyo adicional o reforzado) necesario para los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer. Las intervenciones incluidas en los estudios fueron:

1. Educación y capacitación a los padres para cuidar a su RN, ya sea uno a uno o en grupos (18 ensayos) y los temas de capacitación incluyeron la receptividad y sensibilidad, comprensión y promoción del desarrollo del infante, cuidado y lactancia materna.
2. Apoyo de pares que eran mujeres con experiencia de cuidar a un bebé prematuro en un ambiente similar y estaban dispuestas a usar su experiencia para apoyar a otros (2 ensayos) y las intervenciones comenzaron en el centro y se llevaron a cabo con el consentimiento de la madre o fueron iniciados por la madre.
3. Preparación para el alta (un estudio) y cuyo contenido incluía estrategias de bienestar y prácticas de cuidados de recién nacidos pero también orientación anticipada, información de apoyo financiero y social y vías de derivación.
4. Sistemas de información digital (cuatro estudios).
5. Visitas domiciliarias por parte de un médico capacitado, trabajador de la salud o voluntario (nueve estudios).

Los resultados obtenidos se informaron por cada intervención propuesta donde se reportó para la comparación sobre la educación y asesoramiento comparado con la atención habitual donde las intervenciones incluyeron educación o capacitación individual o grupal (proporcionada por trabajadores de la salud) de las familias para cuidar a sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer; los desenlaces críticos evaluados mostraron un aumento en el peso del lactante (en gramos) a los 60 días (DM 305, IC 95 % 228-382; 1 ensayo, 184 participantes; certeza muy baja), aumento en el peso del lactante (en gramos) a los 120 días (DM 410, IC 95 % 406,03-413,97; 1 ensayo, 57 participantes; certeza muy baja), aumento en

la longitud del lactante (en centímetros) a los 60 días (DM 1,5; IC 95 % 1,08-1,92 ; un ensayo; 184 participantes; certeza muy baja) y un aumento en la longitud del lactante (en centímetros) a los 120 días (DM 1,2; IC 95 % 0,2-2,6; 1 ensayo; 57 participantes; certeza muy baja). En cuanto al desenlace relacionado al neurodesarrollo, la evidencia sugiere poco o ningún efecto sobre el desarrollo motor (BSID-III) a los 6 meses de edad (DM 0,38; IC 95 %: 1,15-1,19; 1 ensayo; 7 participantes; certeza muy baja) y aumento en el desarrollo cognitivo (BSID-III) a los 4-6 meses de edad (DEM 0,67; IC 95 % 0,16-1,17; 3 ensayos; 64 participantes; certeza baja). Además, se evaluó el efecto sobre el temperamento infantil a los 6 meses de edad donde se informó poco o ningún efecto sobre este (DEM 0,26; IC 95 % -0,29-0,81; 2 ensayos; 155 participantes), un aumento en la interacción madre-hijo a las 6 semanas (DM 1,8, IC 95 % 0,21-3,81; 1 ensayo; 142 participantes), tres meses (DM 0,8, IC 95 % 0,6-2,2; 1 ensayo; 196 participantes) y 6 meses de edad (DM 0,21, IC 95 % 0,11-0,67; 1 ensayo; 63 participantes), pero hubo poco o ningún efecto en el seguimiento a los 12 meses de edad (DM 0,1, IC 95 % -0,01-0,21; 1 ensayo; 93 participantes), poco o ningún efecto sobre la duración de la lactancia materna exclusiva (LME) (DM 2,0, IC 95 % -5,48-9,48; 1 ensayo; 128 participantes) pero hubo un aumento en la LME a los 2-3 meses (RR 1,71, IC 95 % 1,26-2,31; 2 ensayos; 244 participantes) (87).

Cuando se utilizó como intervención el apoyo de pares y se comparó con la atención habitual donde el contenido incluía estrategias de bienestar y prácticas de atención al recién nacido (193), describe que ninguno de los ensayos incluidos informaron sobre mortalidad, morbilidad, crecimiento o desarrollo neurológico. Sin embrago, se informó de disminución en la ansiedad materna cuando el bebé cumplió los 4 meses de edad (DEM 0,74 menos, IC 95 % 1,32 menos a 0,16 menos; 1 ensayo; 49 participantes) y poco o ningún efecto sobre la lactancia materna exclusiva (mediana de 3 meses [rango 0-14]; grupo control: mediana de 4,3 [rango 0-13]; un ensayo, 69 participantes) (87).

Cuando se utilizó como intervención la preparación para el alta realizada por trabajadores de la salud en los días previos al alta hospitalaria y se comparó con el cuidado habitual, 1 estudio observacional con 173 participantes reporta una disminución en las visitas al hospital de emergencia a los 2 meses de edad (RR 0,62; IC 95 % 0,39-1,00), certeza de la evidencia muy baja, además, poco o ningún efecto sobre la interacción materno-infantil al mes de edad (DM -0,8, IC 95 % - 1,84-0,24; 1 ensayo; 129 participantes) o a los 4 meses de edad (DM -0,9; IC 95 % -2,09-0,29; 1 ensayo; 85 participantes) y poco o ningún efecto sobre la lactancia materna exclusiva a los 2 meses de edad (RR 1,02; IC 95 % 0,89-1,16; 2 ensayos; 688 participantes) (87).

Cuando se utilizó como intervención los sistemas de información digital y se compararon con el cuidado habitual

Un ensayo de 89 participantes evaluó desenlaces que mostraron poco o ningún efecto en las visitas al hospital de emergencia dos meses después del alta (grupo de atención habitual; mediana de 1 visita (rango de 0 a 6 visitas) versus grupo de sistemas de información digital; mediana de 1 visita (rango de 0 a 7 visitas), certeza de la evidencia muy baja (87).

Balance riesgo-beneficio: los profesionales expresan que en los establecimientos de salud se brinda apoyo a las madres con el objetivo de prepararlas para el alta hospitalaria de sus bebés, proporcionar a la madre instrucciones de cómo reconocer los signos de peligro, dónde acudir en busca de atención de emergencia si se presenta un signo de peligro, asegurando que se tenga claro como buscar ayuda. La evidencia cuando se empleó la educación y asesoramiento muestra beneficios en cuanto a la disminución del aumento de peso, longitud y neurodesarrollo. Sin evidencia de daños. Cuando se utilizó apoyo de compañeros, se evidenció una disminución de la ansiedad de la madre sin evidencia de daños y cuando se utilizó la preparación al alta, se evidenció una reducción de consultas de emergencia sin evidencia de daños.

Uso de recursos: los profesionales consideran importante que dentro del cuidado y atención a los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer durante su ingreso, se genere el acompañamiento en todo el proceso de los padres, por lo cual la información que se proporcione debe guiar a los cuidadores al éxito del cuidado, lo cual puede representar un aumento en los costos de recurso humano capacitado, insumos y materiales entre audiovisuales e impresos para facilitar la compren-

sión del cuidado de la familia en general.

Valores y preferencias: una revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a todas las prácticas de cuidado del recién nacido, y quieren desempeñar un papel activo para decidir qué intervenciones se dan a los bebés, incluidas las prácticas de cuidado del recién nacido y cómo se implementan(20). No se encontró evidencia específica sobre los tipos de apoyo que las familias de bebés prematuros o de bajo peso al nacer valoran o encuentran aceptables.

Las madres de los pacientes en el panel, expresan que el poder recibir apoyo de los profesionales para que ellas brinden cuidados directo a sus hijos, las prepara para que puedan realizar estas actividades de manera segura cuando retornen a sus hogares. Conocer sobre cómo realizar el aseo diário a sus bebés, alimentarlos, proveerles sus medicamentos les da tranquilad. Valoran conocer sobre los diversos seguimientos médicos que necesitarán.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales consideran que la recomendación puede ser fácilmente aceptada, ya que vienen a reforzar la labor que actualmente se desarrollan en las unidades de cuidados neonatales, considerando que el personal de salud está convencido de que ese rol debe continuar desarrollándolo y que los padres sean parte en el cuidado y en la toma de decisiones médicas para poner en práctica lo aprendido cuando sus bebés retornen a casa.

PREGUNTA 24. ¿Cuál es la eficacia de las visitas domiciliarias para ayudar a las familias a cuidar a los bebés prematuros o de bajo peso al nacer en el hogar comparado con el cuidado usual?

Fuerza de la recomendación	N°	Recomendación
Fuerte a favor Rc	24	Se recomiendan las visitas domiciliarias por parte de trabajadores de la salud capacitados para asesorar a las familias en los cuidados para sus bebés prematuros o con bajo peso al nacer. Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕○

Resumen de evidencia

Para dar respuesta a la pregunta relacionada a la efectividad de las visitas domiciliarias para ayudar a las familias a brindar atención, se recuperó una RS sobre las intervenciones para apoyar a los padres, familias y cuidadores en el cuidado de RN prematuros o de bajo peso al nacer, cuyo objetivo fue determinar intervenciones, enfoques o estrategias para apoyar a las madres/padres/ cuidadores y familias en el cuidado de bebés prematuros o de bajo peso al nacer en el hogar,las cuales han sido eficaces para mejorar los resultados. Se incluyeron 9 ensayos con 8742 RN prematuros o bajo peso al nacer (86), que evaluaron las visitas domiciliarias y las intervenciones fueron realizadas por trabajadores de la salud, comunitarios y trabajadores de intervención capacitados o voluntarios capacitados. Comenzaron y continuaron en el hogar, inmediatamente después del alta hospitalaria. Los desenlaces críticos evaluados mostraron una disminución de la mortalidad por todas las causas a los 180 días de edad (RR 0,71; IC 95 % 0,57-0,89; 1 ensayo; 6984 participantes; certeza moderada). La evidencia de un estudio observacional de 970 participantes indica una disminución de la mortalidad por todas las causas a los 12 meses, pero esto no fue significativo (RR 0,14; IC 95 % 0,02-1,16; certeza baja) y una disminución de las hospitalizaciones a los 12 meses (DM 0,34; IC 95 % 0,16-0,52; 1 estudio observacional; 970 participantes; certeza baja). Para el desenlace de neurodesarrollo, la evidencia sugiere poco o ningún efecto sobre el neurodesarrollo cognitivo (BSID-III) a los 12 meses (DEM 0,03; IC 95 % -0,12-0,19; 2 ensayos; 652 participantes; certeza moderada) y poco o ningún efecto sobre el neurodesarrollo motor (BSID-III) a los 12 meses (DM 0,02; IC 95 % -0,35-0,32; 1 ensayo; 136 participantes; certeza baja). Además, aumentó en la lactancia materna exclusiva a los 6 meses (RR 4,48, IC 95 % 0,28-72,9; 3 ensayos; 7221 participantes) y aumentó en las visitas de inmunización en el primer año (DM 1,21; IC 95 % 0,93-1,49; 1 ensayo; 136 participantes), poco o ningún efecto sobre el temperamento infantil a los 6 meses de edad (DM 0,70; IC 95 % -0,60-1,46; 1 ensayo; 161 participantes) o el apego entre padres e hijos a los 6 meses de edad (DM -1,20; IC 95 % -2,79-0,39; 1 ensayo; 136 participantes) (87).

Balance riesgo-beneficio: las visitas domiciliarias brindan el beneficio de dar un seguimiento y vigilar mas estrechamente la salud de los recién nacidos prematuros o de bajo peso, ya que se pueden presentar complicaciones durante el cuidado a cargo de sus padres en casa si estos no atienden las indicaciones y recomendaciones provistas al alta. La evidencia muestra beneficios moderados en cuanto a la reducción de la mortalidad y disminución en el número de hospitalizaciones. No se muestra efecto sobre el neurodesarrollo cognitivo o motor. No hay evidencias de daños.

Uso de recursos: las visitas domiciliarias de territorio se realizan a grupos dispensarial de mayor prioridad, entre estos se encuentran los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, lo cual está establecido como parte de los lineamientos Ecos Familiares y Ecos Especializados del Minsal, por lo que no se incurrirá en un gasto adicional. Sin embargo, dichas visitas requieren un personal capacitado que brinden atención y educación en casa por lo que continuamente este recurso se debe mantenerse en continua capacitación.

Valores y preferencias: las madres expresan necesitar el acompañamiento de los proveedores de servicios de salud para el cuidado de los recién nacidos en casa sobre todo cuando se dificulta el acceso.

Aplicabilidad y viabilidad: los profesionales consideran que la recomendación puede ser fácilmente aceptada. Las visitas en casa a nivel comunitario están establecidas en los lineamientos ministeriales por grupo dispensarial prioritario en el que están los recién nacidos en riesgo como los prematuros, lo que puede ayudar a aumentar la equidad, dado que, en áreas remotas, pueden contar con la valoración de la evolución y desarrollo de los bebés. En el caso de atención de los recién nacidos en la seguridad social no se cuenta con equipo comunitario para el seguimiento al alta; sin embargo, esta se deriva a la atención de los equipos comunitarios de salud familiar del Ministerio de Salud, brindándose la oportunidad de recibir seguimiento comunitario.

Módulo de implementación

Introducción

Con el fin de brindar orientación a los prestadores de servicios de salud para la implementación de la guía, se ha desarrollado un módulo de implementación que presenta los actores claves responsables de llevar las recomendaciones a la práctica en los diferentes niveles de complejidad y en los diferentes niveles organizacionales, así como las barreras, facilitadores e indicadores de la implementación de la guía.

Actores responsables de la implementación de las recomendaciones de la Guía

El primer paso de la implementación es identificar y crear una lista de los actores responsables del proceso.

1. Instituciones o Establecimientos del SNIS (Hospital Nacional de la Mujer, HNBB, Hospital Materno Infantil Primero de Mayo).
2. Organizaciones gubernamentales y no gubernamentales nacionales e internacionales.
3. Bancos de Leche Humana.
4. Sociedades médicas y asociaciones relacionadas con la salud en con la atención del recién nacido o con bajo peso al nacer (Asociación de pediatría, Neonatología y Gastroenterología).
5. Alianza Neonatal.
6. Instituciones Universitarias formadoras de recursos humanos en salud.
7. Calma.
8. Programa Madre Canguro.
9. Unidad Nacer con Cariño.
10. Unidad crecer juntos.
11. Dirección Nacional de Medicamentos.

Recomendaciones claves para la implementación y la actualización de la Guía de practica clínica basada en la evidencia sobre intervenciones de prevención, promoción, cuidado de las complicaciones y apoyo a las familias de los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer.

A continuación, se presentan las recomendaciones claves de implementación de la guía seleccionados por el GDG.

La siguiente tabla presenta una matriz de evaluación de cada recomendación:

Dimensión de Priorización / Recomendación (R)	1a	1b	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Alto impacto en desenlaces relevantes al paciente: Se responde 1 si la recomendación mejora sustancialmente los desenlaces en salud de los pacientes.	1	1	1	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Alto impacto en la disminución de la variabilidad: Se responde 1 si la recomendación contribuye a estandarizar el manejo de la condición.	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Se asocia a mayor eficiencia en el uso de los recursos: Se responde 1 si la recomendación contribuye a un mejor manejo de recursos.	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Promueve la equidad y elección de los pacientes: Se responde 1 si la recomendación reduce la inequidad en la atención de los pacientes.	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
La intervención no hace parte de la atención estándar Se responde 1 si la recomendación no corresponde a la práctica clínica actual.	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Implica cambios en la oferta de servicios Se responde 1 si la implementación de la recomendación implica cambios en la oferta de servicios.	1	1	0	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Implica procesos de reentrenamiento del personal de salud o el desarrollo de nuevas destrezas y competencias Se responde 1 si la implementación de la recomendación implica capacitación de los usuarios de la guía.	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1
Implica un cambio en la práctica institucional Se responde 1 si la implementación de la recomendación puede llevar a cambios importantes en la atención de los pacientes en IPS.	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
TOTAL	7	7	7	7	6	6	2	4	3	3	3	3	2	3	6	7	7	7	7	7	7	7	7	7	7

El resultado final de este ejercicio de priorización muestra que estas son las recomendaciones claves para el proceso de implementación:

Recomendación número 1,1	Se recomienda el método canguro (MC) como atención de rutina para todos los bebés prematuros o con bajo peso al nacer. El método canguro debe iniciarse en el establecimiento de salud y continuarse en el hogar; manteniéndolo durante 8 a 24 horas por día (la mayor cantidad de horas posible). **Certeza de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕**
Recomendación número 1,2	Se recomienda iniciar el método canguro para bebés prematuros o con bajo peso al nacer estables lo antes posible después del nacimiento. **Certeza de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕**
Recomendación número 2	Se recomienda la leche materna de la propia madre para la alimentación de lactantes prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), incluidos los muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o los lactantes con MBPN (< 1,5 kg). **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Recomendación número 3	Se recomienda que cuando la propia leche de la madre no está disponible, se use la leche humana de donante para la alimentación de bebés prematuros o con bajo peso al nacer (BPN), incluidos los bebés muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o con MBPN (< 1,5 kg). **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
Recomendación número 15	Se puede considerar el uso de probióticos para los lactantes muy prematuros alimentados con leche humana (< 32 semanas de gestación). Se deben usar probióticos especialmente formulados para bebés prematuros o de bajo peso al nacer que cumplan con los estándares regulatorios, y se deben dar instrucciones claras para el uso seguro a los trabajadores de la salud. El tipo, la formulación, la dosis, el momento y la duración del uso de probióticos deben basarse en la evidencia actualizada. Se debe informar a los padres sobre los riesgos y beneficios de esta intervención. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
Recomendación número 16	Se recomienda la terapia de ventilación a presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) en bebés prematuros con signos clínicos de síndrome de dificultad respiratoria. Se debe considerar el criterio clínico en cada paciente. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**

Recomendación número 17	La terapia de ventilación a presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP) se recomienda inmediatamente después del nacimiento para los recién nacidos muy prematuros (< 32 semanas de gestación) de manera precoz (menor de 15 minutos de vida) o profiláctica (15 a 60 minutos de vida) con o sin dificultad respiratoria. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Recomendación número 18	Para los bebés prematuros que necesitan terapia de ventilación a presión positiva continua de la vía aérea (CPAP), se recomienda el uso de CPAP de burbuja en lugar de otros dispositivos de presión (p. ej., CPAP de ventilador). **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Recomendación número 19	La cafeína se recomienda para el tratamiento de la apnea en bebés prematuros. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
Recomendación número 20	La cafeína se recomienda para la extubación de bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**
Recomendación número 21	Se recomienda el uso de la cafeína para la prevención de la apnea en bebés prematuros nacidos antes de las 34 semanas de gestación. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Recomendación número 22	Se recomienda la participación de la familia en la atención de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer en los establecimientos de salud. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯ a moderada ⊕⊕⊕◯**
Recomendación número 23	Se recomienda que las familias de bebés prematuros o con bajo peso al nacer reciban apoyo adicional para cuidar a sus bebés, comenzando en los establecimientos de salud desde el nacimiento y continuando durante el seguimiento posterior al alta. El apoyo puede incluir educación, consejería y preparación para el alta por parte de trabajadores de la salud y entre padres o grupos para cuidar a los bebés. **Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**
Recomendación número 24	Se recomiendan las visitas domiciliarias por parte de trabajadores de la salud capacitados para asesorar a las familias en los cuidados para sus bebés prematuros o con bajo peso al nacer. **Certeza de la evidencia: moderada ⊕⊕⊕◯**

BARRERAS Y ESTRATEGIAS DE IMPLEMENTACIÓN DE LA GUÍA

Con el propósito de apoyar la implementación de esta guía clínica, se presentan los siguientes aspectos que permitan visualizar las barreras, estrategias y actores claves responsables de la aplicación de las recomendaciones de la guía en el contexto salvadoreño:

Nivel de las barreras		Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras personales relacionados con conocimientos y actitudes de los clínicos	Conocimientos	Desconocimiento de la existencia de la GPC y el beneficio resultado de su empleo. Nulo o escaso conocimiento de las recomendaciones que contiene la guía. Nulo o escaso conocimiento del uso de las intervenciones relacionadas con el equipo biomédico. Profesionales desmotivados para innovar y adoptar nuevos conocimientos. Desconocimiento del impacto en la reducción de morbimortalidad, costos, entre otros, al implementar las recomendaciones, por parte de los tomadores de decisiones.	Difusión de la existencia de la GPC entre los tomadores de decisiones en salud. Capacitación al personal de salud usuario de la GPC a través de diversas modalidades (talleres, discusión de casos, reuniones administrativas, etc.). Alojar la guía en las páginas web de las diferentes plataformas virtuales de entidades que conforman el SNIS, sociedades médicas, ONGs, instituciones académicas y redes sociales. Recordatorios de las recomendaciones en las historias clínicas electrónicas. Actualizar protocolos de atención locales, utilizando las recomendaciones aplicables en su institución. Colocar archivo digital de la guía en las computadoras de los servicios de atención. Creación de una aplicación para teléfonos móviles que permita a los usuarios de la GPC acceder a las recomendaciones. Socialización y publicación de los resultados de la medición de los indicadores de implementación de la guía entre los profesionales. Motivar a los profesionales de la salud a participar en la aplicación de las recomendaciones e incentivar su buena práctica a través de oportunidades de fortalecimiento profesional.	Tomadores de decisiones del SNIS Asociaciones de profesionales de pediatría, neonatología, gastroenterología, nutrición y enfermería Instituciones académicas formadoras de recursos en salud a los que está dirigida la guía. Otras Organizaciones gubernamentales y no gubernamentales nacionales e internacionales

Nivel de las barreras	Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras relacionadas con preferencias y experiencias de pacientes.	Sentimiento de culpa por el nacimiento de un bebé prematuro. Miedo de acercarse a sus hijos por no saber cómo atenderlo y no comprender el lenguaje utilizado por el personal de salud. Incomodidad y temor de los padres por estar en un ambiente desconocido y pensar en un desenlace fatal cuando su hijo no mejora. Ansiedad por lo que observa a su alrededor (alarmas de monitores, ventiladores, ruidos de movimiento de sillas, cunas y llanto de los bebés). -Sentimiento de pena por tener su cuerpo descubierto y dificultad para lactar a su hijo. Incertidumbre por la escasa información recibida de la condición de su bebé por parte del personal. Desconocimiento de los efectos de los medicamentos y tratamientos que se están utilizando en la atención. Uso de etnoprácticas de forma tradicional en las familias.	Promover la participación de la familia en los cuidados hospitalarios, desarrollando capacidades para afrontar el cuidado de sus hijos en casa. Involucrar a la familia en la toma de decisiones conjunta (personal de salud y familia) en la atención en salud. Fortalecer la comunicación efectiva entre el personal de salud y la familia. Formar organizaciones de padres para el apoyo a pares en el entorno comunitario. Creación de talleres comunitarios para incentivar la participación ciudadana en la toma de decisiones en salud. Creación de planes educativos en salud para familiares de pacientes a fin de favorecer el cuidado durante el ingreso, lactancia y preparación para el alta. Adaptar espacios en los servicios de atención para el confort de la madre al lactar.	Tomadores de decisiones de instituciones que atienden prematuros del SNIS. Jefaturas y profesionales de salud de los servicios que atienden RN prematuros o de bajo peso al nacer. Alcaldías Comités comunitarios Organizaciones comunitarias Asociaciones de padres y/o pares comunitarios. ONG con proyectos que contribuyen al desarrollo de la niñez.
Barreras relacionadas con determinantes sociales.	Barreras geográficas que dificultan el acceso para la participación de la familia en los cuidados y la toma de decisiones en la atención médica. No disponibilidad de horarios nocturnos en algunos establecimientos de salud que permitan la participación de la familia para el cuidado de los RN prematuros o con bajo peso al nacer. Falta de recursos económicos de los padres para movilizarse hacia las instituciones de salud. Desconocimiento del medio urbano dificultando el traslado a las instituciones de salud. Carga familiar y falta de apoyo de otros miembros de la familia.	Extender horario de acceso a los centros hospitalarios para facilitar la participación de la familia. El personal de salud debe favorecer el involucramiento de la familia en la atención de sus hijos. Creación de comités u organizaciones de familias de prematuros que apoyen en temas relacionados con la comprensión del tratamiento y la toma de decisiones, así como la gestión de búsqueda de apoyo de otros familiares para que se involucren en el cuidado. Asesoría por parte del personal de salud para guiar a los familiares en el proceso del seguimiento de las visitas (sobre cómo llegar al establecimiento, dirigirse a los diferentes servicios como áreas de internamiento, uso de albergues, de lactar, banco de leche, entre otras).	Gerentes de las instituciones que atienden RN prematuros o bajo peso al nacer del SNIS Jefaturas de los servicios de salud que atienden RN prematuros o de bajo peso al nacer Alcaldías Comités comunitarios Organizaciones comunitarias Asociaciones de padres y/o pares comunitarios ONG con proyectos que contribuyen al desarrollo de la niñez.

Nivel de las barreras	Barreras	Estrategias	Responsables
Barreras del sistema de salud	Disponibilidad de recursos para la atención de RN prematuros o de bajo peso al nacer. Poca accesibilidad para la participación de la familia y toma de decisiones. Sistema de salud centrado en la decisión y experiencia médica. Desconocimiento por parte de los profesionales de la salud sobre la metodología participativa y la toma de decisiones compartida con la familia. Insuficiente equipo biomédico (monitores, CPAP, respiradores artificiales, entre otros), para la atención. Espacios físicos inadecuados o insumos reducidos para la participación de los padres y familia en la atención de los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer (sillones y camisas para que ejecuten la estrategia canguro, equipos de baño, ropa para cubrir y abrigar a los bebés, extractores de leche materna, alimentación y baños para los padres o el familiar, entre otros).	Fortalecimiento de la capacidad instalada de las áreas de atención de los RN prematuros o con bajo peso al nacer favoreciendo la participación de las familias. Incluir en procesos educativos sobre metodología participativa a otros profesionales que brindan apoyo a los recién nacidos. Solicitud a través de los tomadores de decisiones una evaluación de tecnología sanitaria para inclusión de insumos y medicamentos al cuadro básico. Establecer Alianzas estratégicas con organizaciones gubernamentales y no gubernamentales para el fortalecimiento de la capacidad instalada (recurso humano materiales, medicamentos y equipo biomédico) necesario para el manejo integral de los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer. Destinar equipo e insumos de acuerdo con la demanda de atención para cada institución de salud.	Tomadores de decisiones del SNIS. Cooperantes gubernamentales y no gubernamentales nacionales e internacionales.

Fuente: Guía para adaptar y aplicar directrices informadas por la evidencia en su segunda edición de la OPS año 2023. Disponible en https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/57802/9789275327531_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y (11)

Indicadores

A continuación, se presentan los indicadores de proceso y resultado de la implementación de la guía de práctica clínica.

Número	Indicador	Definición		Operativización	Fuente	Frecuencia	Responsable
		Numerador	Denominador				
Indicador de proceso							
1	Porcentaje de recién nacidos prematuros (< 37 semanas de gestación) o de bajo peso al nacer (< 2,5 kg) que ingresaron con método canguro durante ocho horas por día, iniciando lo antes posible después del nacimiento.	Total, de pacientes inscritos en el programa canguro.	Total, de recién nacidos vivos prematuros o con bajo peso a nacer X 100.	Libro de registro del método canguro de los servicios de neonatología. Registro de nacimientos del Simmow*	Registro del programa del método canguro Simmow.	Anual.	SNIS.
2	Porcentaje de recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer que ingresaron con dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias.	Número de recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer que ingresaron con dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias.	Total, de recién nacidos vivos prematuros o con bajo peso a nacer X 100.	Libro de registro de los pacientes prematuros que ingresan con CPAP a la UCIN*** o neonatologías. Registro de nacimientos del Simmow.	Registro de la unidad de neonatología/UCIN y Simmow.	Anual.	SNIS.
Indicador de resultado							
3	Porcentaje de recién nacidos prematuros (< 32 semanas) que recibieron probióticos.	Número de recién nacidos prematuros (< 32 semanas) que recibieron probióticos.	Total, de recién nacidos vivos prematuros X 100.	Libro de registro de los pacientes (< 32 semanas) que recibieron Probióticos. Registro de nacimientos del Simmow.	Registro de la unidad de neonatología/UCIN.	Anual.	SNIS.
4	Porcentaje de recién nacidos prematuros o con bajo peso que han tenido la participación de la familia en la atención durante la estancia hospitalaria.	Número de recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer que han tenido la participación de la familia en la atención durante la estancia hospitalaria.	Total, de recién nacidos vivos prematuros o bajo peso a nacer X 100.	Libro de registro de ingreso de los padres o cuidadores de recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer en las neonatologías o UCIN, que ha participado en el cuidado del mismo (baño, cuidado, suministro de medicamentos, lactancia entre otros) durante la estancia hospitalaria. Libro de registro del total de recién nacidos vivos prematuros o bajo peso al nacer de la unidad de neonatología o registro de programa canguro/UCIN. Registro de nacimientos del Simmow.	Registro de la unidad de neonatología o registro de programa canguro/UCIN.	Anual	SNIS.

Notas aclaratorias

*Sistema de Morbi mortalidad en Línea (SIMMOW)

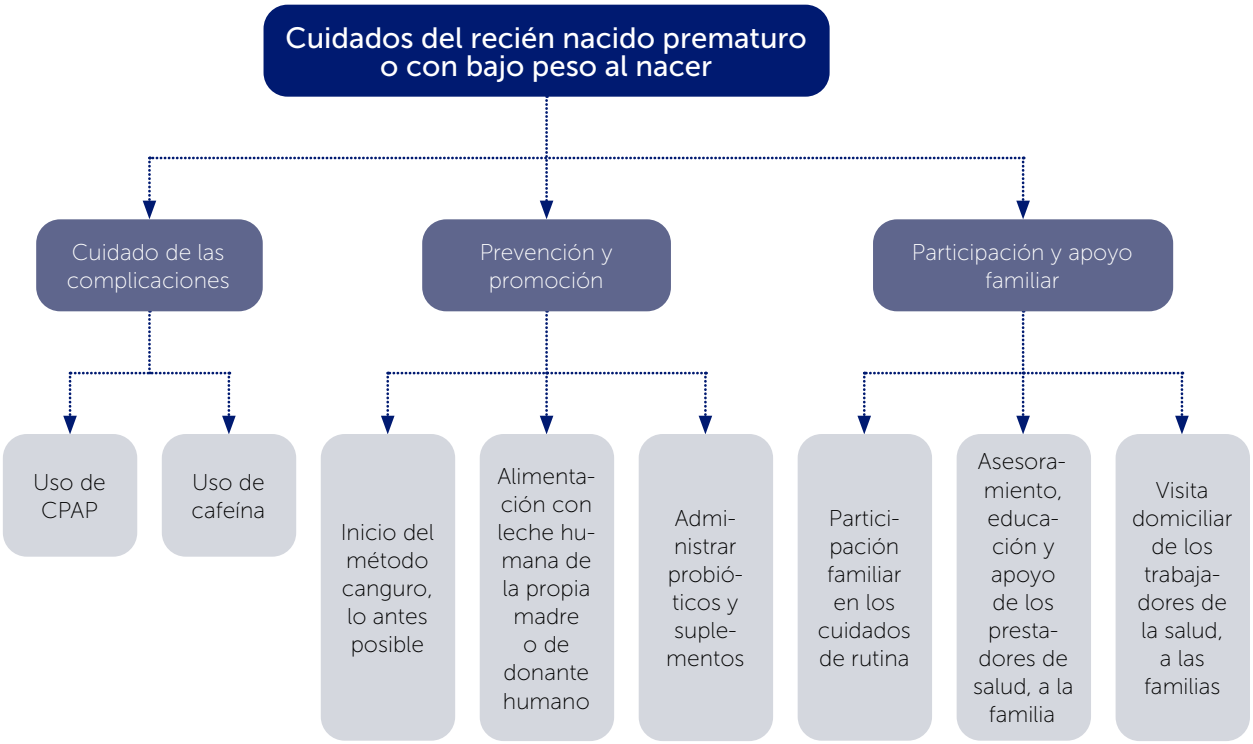
** Presión Positiva Continua en la vía aérea (CPAP)

*** Unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)

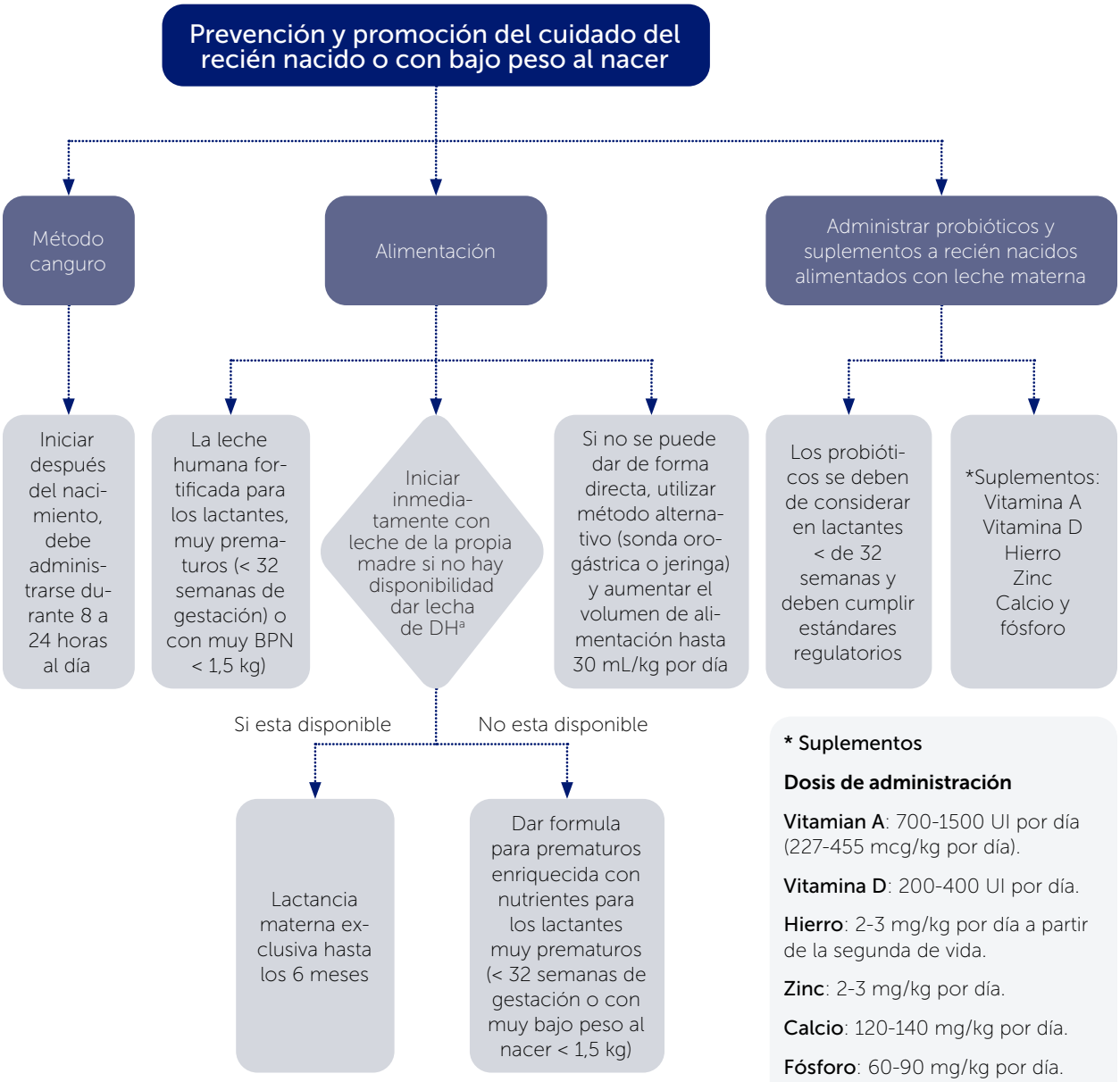
Nota: Las metas de cumplimiento de todos los indicadores deberán ser definidas una vez se tome la decisión de implementación.

Flujogramas

Flujograma 1. General



Flujograma 2. Intervenciones de prevención y promoción del cuidado del RN prematuro o con bajo peso al nacer



*** Suplementos**

Dosis de administración

Vitamian A: 700-1500 UI por día (227-455 mcg/kg por día).

Vitamina D: 200-400 UI por día.

Hierro: 2-3 mg/kg por día a partir de la segunda de vida.

Zinc: 2-3 mg/kg por día.

Calcio: 120-140 mg/kg por día.

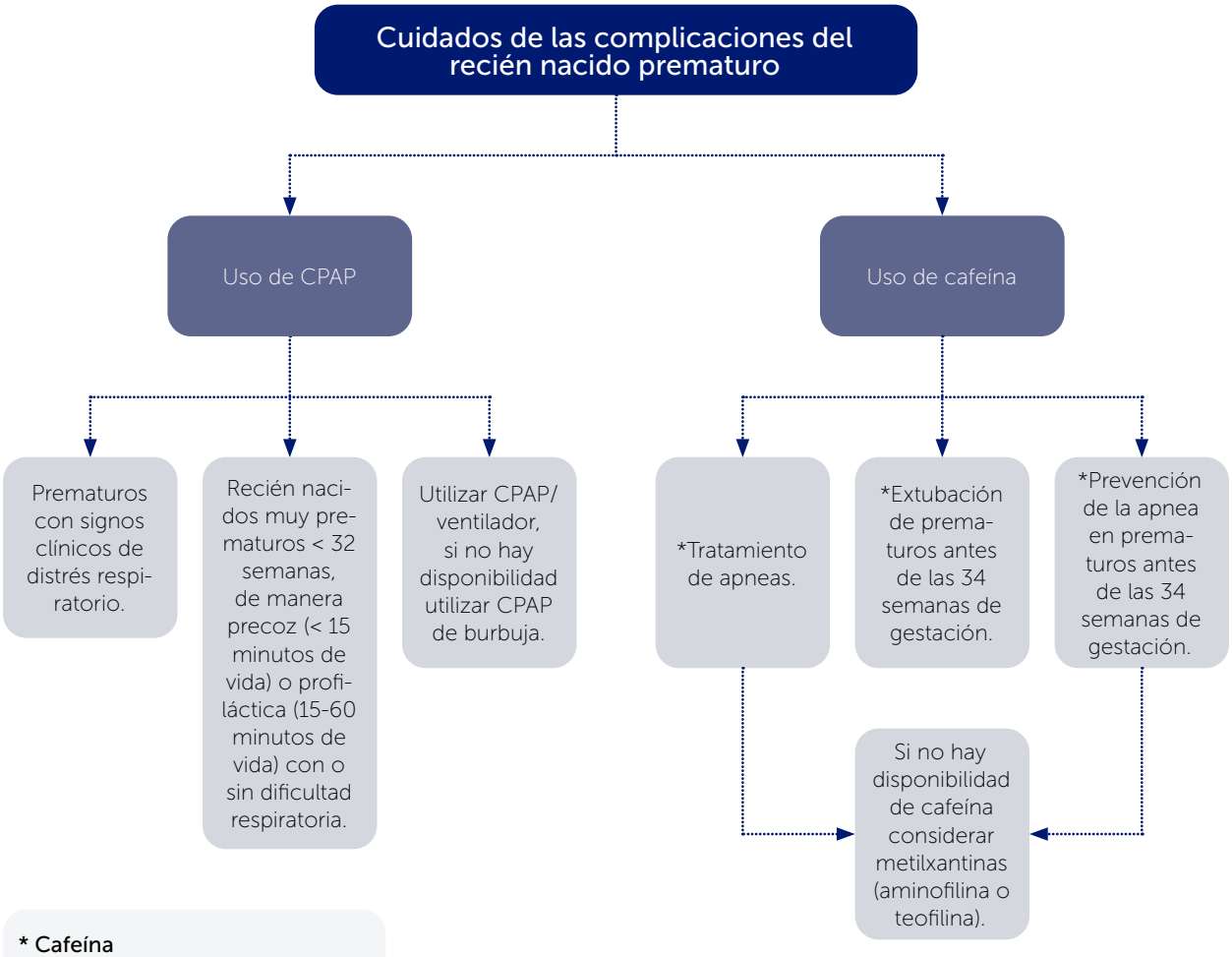
Fósforo: 60-90 mg/kg por día.

Se debe continuar su uso hasta que el lactante reciba el micronutriente de otra fuente.

Nota

a. DH: Donante humano

Flujograma 3. Prevención de complicaciones



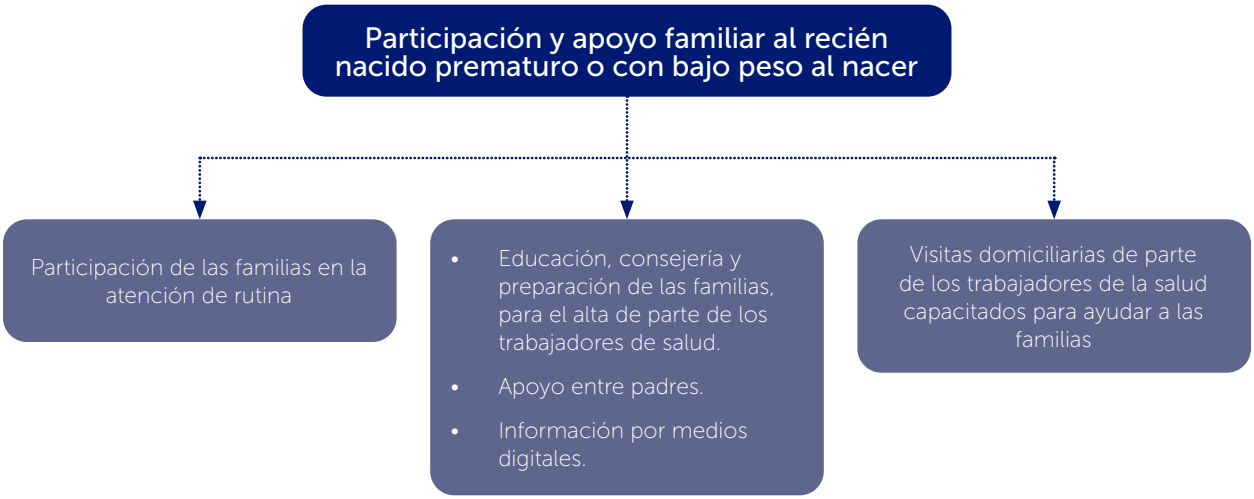
*** Cafeína**

Dosis: 20-25 mg de carga IV o VO, a pasar en 30 min.

Mantenimiento: 5-10 mg/kg por dosis IV dosis lenta u oral cada 24 horas (iniciarla 24 horas después de la dosis de carga).

Si no hay cafeína disponible, se pueden considerar otras metilxantinas (aminofilina o teofilina), dosis incluidas en la guía.

Flujograma 4. Participación y apoyo de las familias de los RN prematuro o con bajo peso al nacer



Referencias

1. *Nuytten A. Prematuridad: generalidades. EMC - Pediatría. 1 de marzo de 2023;58(1):1-6. Disponible en: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1245178923474422*

2. *López Navío M. La prematuridad un factor de riesgo para padecer TDAH. 13 de junio de 2022 [citado 27 de marzo de 2023]; Disponible en: http://dspace.uib.es/xmlui/handle/11201/159187*

3. *Proaño D. Fundación de Waal. 2022 [citado 27 de marzo de 2023]. Partos prematuros y sus riesgos en la salud. Disponible en: https://fundaciondewaal.org/index.php/2022/03/04/partos-prematuros-y-sus-riesgos-en-la-salud/*

4. *Castro-Delgado ÓE, Salas-Delgado Í, Acosta-Argoty FA, Delgado-Noguera M, Calvache JA. Muy bajo y extremo bajo peso al nacer. Pediatría. 1 de octubre de 2016;49(1):23-30. Disponible en: https://www.revistapediatria.org/rp/article/view/29/21*

5. *Santiago Vasco-Morales, Paola Toapanta Pinta. Estudio del peso al nacer en Ecuador-Latinoamérica. 4 de abril de 2022 [citado 27 de marzo de 2023]; Disponible en: https://doi.org/10.6084/m9.figshare.c.5574012.v2*

6. *Bossi L, Giúdici L, Bertani G, Fernández P, Maccarrone A, Cattaino A. Prematuridad tardía: recomendaciones para el seguimiento a largo plazo. Arch Argent Pediatr. 2022;S88-94. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2022/v120n6a25s.pdf*

7. *Suta SEG, Ospina-Rubiano MO, Restrepo-Guerrero HF. Vivencia de madres de prematuros con oxígeno en un programa madre canguro de Bogotá, Colombia. Pediatría. 9 de junio de 2020;53(2):56-63. Disponible en: https://revistapediatria.org/rp/article/view/224*

8. *Ministerio de Salud de El Salvador. Sistema de morbi-mortalidad estadisticas vitales. 2023; Disponible en: https://simmow.salud.gob.sv/nacidoVivoExportaGrid.php*

9. *Unidad de la niñez MINSAL. Situación de salud en la niñez, informe de enero a diciembre años 2021 y 2022. enero de 2023;*

10. *Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. J Clin Epidemiol. abril de 2011;64(4):383-94. Disponible en: https://www.jclinepi.com/article/S0895-4356(10)00330-6/fulltext*

11. *Organización Panamericana de la Salud. Guía para adaptar y aplicar directrices informadas por la evidencia. 2023;Segunda edición. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/57802*

12. *Consorcio AGREE. INSTRUMENTO AGREE II. 2009; Disponible en: https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Spanish.pdf*

13. *Evidence to Decision (EtD) framework | DECIDE (2011 – 2015) [Internet]. [citado 4 de marzo de 2022]. Disponible en: https://www.decide-collaboration.eu/evidence-decision-etd-framework*

14. *GRADE handbook [Internet]. [citado 29 de agosto de 2022]. Disponible en: https://gdt.gradepro.org/app/handbook/handbook.html*

15. *Sivanandan S, Sankar MJ. Kangaroo mother care for preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. BMJ Glob Health. 1 de junio de 2023;8(6):e010728. Disponible en: https://gh.bmj.com/content/8/6/e010728*

16. *Agencia de los Estados Unidos para el Desarrollo Internacional USAID. "Madre canguro, una estrategia de mejora en la atención de los prematuros en El Salvador". 2012; Disponible en: http://saludecuador.org/maternoinfantil/archivos/smi_D265.pdf*

17. *Centro de apoyo de la lactancia materna CALMA. Prácticas sobre los cuidados de atención del parto y el inicio de la lactancia materna, desde el enfoque de Derechos Humanos en las maternidades de hospitales del Instituto Salvadoreño*

del Seguro Social. 2021; Disponible en: https://calma.org.sv/investigacion-practicas-sobre-los-cuidados-de-atencion-del-parto-y-el-inicio-de-la-lactancia-materna-desde-el-enfoque-de-derechos-humanos-en-hospitales-del-instituto-salvadoreno-del-seguro-s/

18. Ministerio de Salud de El Salvador. Lineamientos técnicos para la atención integral en salud del prematuro con peso menor de dos mil gramos al nacer. 2013; Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_atencion_prematuro_con_peso_menor_al_nace_v2.pdf

19. Ionio C, Ciuffo G, Landoni M. Parent–Infant Skin-to-Skin Contact and Stress Regulation: A Systematic Review of the Literature. Int J Environ Res Public Health. enero de 2021;18(9):4695. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijerph18094695

20. Lisa Hurt, David Odd, Mala Mann, Hannah Beetham, Emma Dorgeat, Thomas CW Isaac, et al. What matters to families about the healthcare of preterm or low birth weight infants: A qualitative evidence synthesis | medRxiv [Internet]. 2022 [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.06.22.22276770v1.full

21. Instituto Nacional de Salud de El Salvador. Encuesta nacional de salud. 2021; Disponible en: https://drive.google.com/file/d/1dRmMiuoe1LTU3L6O0JES6pQlaDWQzr0h/view

22. Blunt JW, DeLuca HF, Schnoes HK. 25-Hydroxycholecalciferol. A biologically active metabolite of vitamin D3. Biochemistry. 1 de octubre de 1968;7(10):3317-22. Disponible en: https://doi.org/10.1021/bi00850a001

23. Smith ER, Bergelson I, Constantian S, Valsangkar B, Chan GJ. Barriers and enablers of health system adoption of kangaroo mother care: a systematic review of caregiver perspectives. BMC Pediatr. 25 de enero de 2017;17:35. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5267363/

24. Anderzén-Carlsson A, Lamy ZC, Tingvall M, Eriksson M. Parental experiences of providing skin-to-skin care to their newborn infant—Part 2: A qualitative meta-synthesis. Int J Qual Stud Health Well-Being. 13 de octubre de 2014;9:10.3402/qhw.v9.24907. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4197398/

25. WHO Immediate KMC Study Group. Immediate "Kangaroo Mother Care" and Survival of Infants with Low Birth Weight. N Engl J Med. 27 de mayo de 2021;384(21):2028-38. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2026486

26. Mony PK, Tadele H, Gobezayehu AG, Chan GJ, Kumar A, Mazumder S, et al. Scaling up Kangaroo Mother Care in Ethiopia and India: a multi-site implementation research study. BMJ Glob Health. 9 de septiembre de 2021;6(9):e005905. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8438727/

27. Arora P, Kommalur A, Devadas S, Kariyappa M, Rao SPN. Quality improvement initiative to improve the duration of kangaroo mother care for twin preterm neonates born at a tertiary care hospital in resource-limited settings. J Paediatr Child Health. 2021;57(7):1082-8. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jpc.15406

28. Minot KL, Kramer KP, Butler C, Foster M, Gregory C, Haynes K, et al. Increasing Early Skin-to-Skin in Extremely Low Birth Weight Infants. Neonatal Netw. 30 de julio de 2021;40(4):242-50. Disponible en: https://connect.springerpub.com/content/sgrnn/40/4/242

29. Mazumder S, Taneja S, Dube B, Bhatia K, Ghosh R, Shekhar M, et al. Effect of community-initiated kangaroo mother care on survival of infants with low birthweight: a randomised controlled trial. The Lancet. 9 de noviembre de 2019;394(10210):1724-36. Disponible en: https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)32223-8/fulltext

30. Vesel L, ten Asbroek AHA, Manu A, Soremekun S, Tawiah Agyemang C, Okyere E, et al. Promoting skin-to-skin care for low birthweight babies: findings from the Ghana Newhints cluster-randomised trial. Trop Med Int Health. 2013;18(8):952-61. Disponible en: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/tmi.12134

31. Requejo J, Diaz T, Park L, Chou D, Choudhury A, Guthold R, et al. Assessing coverage of interventions for reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health and nutrition. BMJ. 26 de enero de 2020;l6915. Disponible en: https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.l6915

32. World Health Organization. Maternal and newborn - Coverage [Internet]. [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: https://platform.who.int/data/maternal-newborn-child-adolescent-ageing/maternal-and-newborn-data/maternal-and-newborn---coverage

33. Strobel NA, Adams C, McAullay DR, Edmond KM. Mother's Own Milk Compared With Formula Milk for Feeding Preterm or Low Birth Weight Infants: Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Suppl 1):e2022057092D. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092D

34. Salinas de Romero RE, Erazo Sánchez AL. Relación de la alimentación y el desarrollo de enfermedades en prematuros. Alerta [Internet]. 2020 [citado el 14 de marzo de 2023];3(2):64–71. Disponible en: https://www.lamjol.info/index.php/alerta/article/view/9513

35. Centro de apoyo de la lactancia materna CALMA. Análisis de las Ventajas y Contribuciones Económicas de la Lactancia Materna. 2022; Disponible en: https://calma.org.sv/analisis-de-las-ventajas-y-contribuciones-economicas-de-la-lactancia-materna/

36. Mörelius E, Brogren S, Andersson S, Alehagen S. Fathers' experiences of feeding their extremely preterm infants in family-centred neonatal intensive care: a qualitative study. Int Breastfeed J. 17 de junio de 2021;16(1):46. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13006-021-00394-0

37. Russell G, Sawyer A, Rabe H, Abbott J, Gyte G, Duley L, et al. Parents' views on care of their very premature babies in neonatal intensive care units: a qualitative study. BMC Pediatr. 13 de septiembre de 2014;14(1):230. Disponible en: https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-230

38. World Health Organization. Guideline: protecting, promoting and supporting breastfeeding in facilities providing maternity and newborn services [Internet]. World Health Organization; 2017 [citado 3 de marzo de 2023]. 120 p. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/259386

39. Baker P, Santos T, Neves PA, Machado P, Smith J, Piwoz E, et al. First-food systems transformations and the ultra-processing of infant and young child diets: The determinants, dynamics and consequences of the global rise in commercial milk formula consumption. Matern Child Nutr. 3 de noviembre de 2020;17(2):e13097. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7988871/

40. Neves PAR, Vaz JS, Maia FS, Baker P, Gatica-Domínguez G, Piwoz E, et al. Rates and time trends in the consumption of breastmilk, formula, and animal milk by children younger than 2 years from 2000 to 2019: analysis of 113 countries. Lancet Child Adolesc Health. septiembre de 2021;5(9):619-30. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8376656/

41. Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [citado 26 de abril de 2023];(7). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002971.pub5

42. Chagwena DT, Mugariri F, Sithole B, Mataga SF, Danda R, Matsungo TM,

et al. Acceptability of donor breastmilk banking among health workers: a cross-sectional survey in Zimbabwean urban settings. Int Breastfeed J. 11 de mayo de 2020;15(1):37. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13006-020-00283-y

43. Esquerra-Zwiers A, Rossman B, Meier P, Engstrom J, Janes J, Patel A. "It's Somebody Else's Milk": unraveling the Tension in Mothers of Preterm Infants Who Provide Consent for Pasteurized Donor Human Milk. J Hum Lact Off J Int Lact Consult Assoc. febrero de 2016;32(1):95-102. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4959541/

44. Lubbe W, Oosthuizen CS, Dolman RC, Covic N. Stakeholder Attitudes towards Donating and Utilizing Donated Human Breastmilk. Int J Environ Res Public Health. 23 de mayo de 2019;16(10):1838. Disponible en: https://doi.org/10.3390/ijerph16101838

45. Magowan S, Burgoine K, Ogara C, Ditai J, Gladstone M. Exploring the barriers and facilitators to the acceptability of donor human milk in eastern Uganda – a qualitative study. Int Breastfeed J. 17 de abril de 2020;15(1):28. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s13006-020-00272-1

46. Brown JVE, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi‐nutrient fortification of human milk for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de noviembre de 2023];(6). Disponible en: : https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000343.pub4/full

47. Walsh V, Brown JVE, Askie LM, Embleton ND, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [citado 3 de marzo de 2023];(7). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd004204.pub3

48. Chitale R, Ferguson K, Talej M, Yang WC, He S, Edmond KM, et al. Early Enteral Feeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Suppl 1):e2022057092E. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092E

49. Fang L, Wu L, Han S, Chen X, Yu Z. Quality Improvement to Increase Breastfeeding in Preterm Infants: Systematic Review and Meta-Analysis. Front Pediatr [Internet]. 2021 [citado 3 de marzo de 2023];9. Disponible en: https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2021.681341

50. Kinshella MLW, Prasad S, Hiwa T, Vidler M, Nyondo-Mipando AL, Dube Q, et al. Barriers and facilitators for early and exclusive breastfeeding in health facilities in Sub-Saharan África: a systematic review. Glob Health Res Policy. 6 de julio de 2021;6:21. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s41256-021-00206-2

51. Talej M, Smith ER, Lauria ME, Chitale R, Ferguson K, He S. Responsive Feeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092F. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092F

52. Black MM, Aboud FE. Responsive Feeding Is Embedded in a Theoretical Framework of Responsive Parenting123. J Nutr. marzo de 2011;141(3):490-4. Disponible en: https://doi.org/10.3945/jn.110.129973

53. Yang WC, Fogel A, Lauria ME, Ferguson K, Smith ER. Fast Feed Advancement for Preterm and Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092G. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092G

54. Dorling J, Hewer O, Hurd M, Bari V, Bosiak B, Bowler U, et al. Two speeds of increasing milk feeds for very preterm or very low-birthweight infants: the SIFT RCT. Health Technol Assess. 28 de abril de 2020;24(18):1-94. disponible en: https://doi.org/10.3310/hta24180

55. Yang WC, Lauria ME, Fogel A, Ferguson K, Smith ER. Duration of Exclusive Breastfeeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092H. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092H

56. Ministerio de Salud de El Salvador. Lineamientos técnicos para la implementación y operativización de bancos de leche humana y centros recolectores. 2017. Disponible en: http://asp.salud.gob.sv/regulacion/pdf/lineamientos/lineamientos_tecnicos_implementacion_bancos_de_leche_humana_v1.pdf

57. Ministerio de Salud. Memoria de labores junio 2020 - mayo 2021. 2021; Disponible en: https://www.salud.gob.sv/download/memoria-de-labores-junio-2020-mayo-2021/

58. Ministerio de Salud. Memoria de labores junio 2021 - mayo 2022. 2022; Disponible en: https://www.salud.gob.sv/download/memoria-de-labores-junio-2021-mayo-2022/

59. Gobierno de El Salvador. Política nacional de apoyo al desarrollo infantil temprano 2020-2030. Disponible en: https://crecerjuntos.gob.sv/dist/documents/POLITICA_CRECER_JUNTOS_2020-2030.pdf

60. Gobierno de El Salvador. Ley Amor convertido en alimento, para el fomento, protección y apoyo a la lactancia materna. 2022; Disponible en: https://crecerjuntos.gob.sv/

61. Sociedad Iberoamericana de Neonatología. Tercer consenso clínico SIBEN: nutricion del recién nacido enfermo. 2010; Disponible en: http://www.manuelosses.cl/BNN/siben_3_nutricion_rn_enfermo.pdf

62. Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, et al. Enteral Iron Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092I. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092I

63. Sinha B, Dudeja N, Chowdhury R, Choudhary TS, Upadhyay RP, Rongsen-Chandola T, et al. Enteral Zinc Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092J. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092J

64. Kumar M, Shaikh S, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, et al. Enteral Vitamin D Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092K. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092K

65. Manapurath RM, Kumar M, Pathak BG, Chowdhury R, Sinha B, Choudhary T, et al. Enteral Low-Dose Vitamin A Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants to Prevent Morbidity and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092L. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092L

66. Kumar M, Chowdhury R, Sinha B, Upadhyay RP, Chandola TR, Mazumder S, et al. Enteral Calcium or Phosphorus Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092M. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092M

67. World Health Organization. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries [Internet]. World Health Organization; 2011 [citado 3 de marzo de 2023]. ii, 51 p. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/85670

68. Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm

or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];2020(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd005496.pub5

69. *Liu H, Wang B, Lu T, Pei Y. Safety and efficacy of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in premature and/or low-birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. febrero de 2022;11(2):24959-24259. Disponible en: https://doi.org/10.21037/tp-22-27*

70. *Sesham R, Oddie S, Embleton ND, Clarke P. Probiotics for preterm neonates: parents' perspectives and present prevalence. Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed. 1 de julio de 2014;99(4):F345-F345. Disponible en: https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306344*

71. *Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];(10). Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.cd002271.pub3*

72. *Ho JJ, Subramaniam P, Sivakaanthan A, Davis PG. Early versus delayed continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];2020(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002975.pub2*

73. *Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. JAMA. 8 de septiembre de 2015;314(10):1039-51. Disponible en: https://doi.org/10.1001/jama.2015.10244*

74. *Dada S, Ashworth H, Sobitschka A, Raguveer V, Sharma R, Hamilton RL, et al. Experiences with implementation of continuous positive airway pressure for neonates and infants in low-resource settings: A scoping review. PLOS ONE. 11 de junio de 2021;16(6):e0252718. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0252718*

75. *Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 [citado 3 de marzo de 2023];2021(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd001243.pub4*

76. *Prakash R, Paoli AGD, Davis PG, Oddie SJ, McGuire W. Bubble devices versus other pressure sources for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2023 [citado 27 de junio de 2023];2023(3). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd015130*

77. *Aneji C, Hartman T, Olutunde O, Okonkwo I, Ewumwen E, Adetiloye O, et al. Implementing bubble continuous positive airway pressure in a lower middle-income country: a Nigerian experience. Pan Afr Med J. 3 de septiembre de 2020;37:10. Disponible en: https://doi.org/10.11604/pamj.2020.37.10.24911*

78. *Ekhaguere OA, Mairami AB, Kirpalani H. Risk and benefits of Bubble Continuous Positive Airway Pressure for neonatal and childhood respiratory diseases in Low- and Middle-Income countries. Paediatr Respir Rev. 1 de febrero de 2019;29:31-6. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.04.004*

79. *McAdams RM, Hedstrom AB, DiBlasi RM, Mant JE, Nyonyintono J, Otai CD, et al. Implementation of Bubble CPAP in a Rural Ugandan Neonatal ICU. Respir Care. marzo de 2015;60(3):437-45. Disponible en: https://doi.org/10.4187/respcare.03438*

80. *Nyondo-Mipando AL, Woo Kinshella ML, Bohne C, Suwedi-Kapesa LC, Salimu S, Banda M, et al. Barriers and enablers of implementing bubble Continuous Positive Airway Pressure (CPAP): Perspectives of*

health professionals in Malawi. PLoS ONE. 13 de febrero de 2020;15(2):e0228915. Disponible en: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228915

81. *Kinshella MLW, Walker CR, Hiwa T, Vidler M, Nyondo-Mipando AL, Dube Q, et al. Barriers and facilitators to implementing bubble CPAP to improve neonatal health in sub-Saharan África: a systematic review. Public Health Rev. 28 de abril de 2020;41:6. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s40985-020-00124-7*

82. *Salimu S, Kinshella MLW, Vidler M, Banda M, Newberry L, Dube Q, et al. Health workers' views on factors affecting caregiver engagement with bubble CPAP. BMC Pediatr. 23 de abril de 2020;20:180. Disponible en: https://doi.org/10.1186/s12887-020-02088-8*

83. *Marques K, Roehr CC, Bruschettini M, Davis PG, Soll R. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 [citado 22 de agosto de 2023];(1). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd013830*

84. *Schmidt B, Doyle LW, Solimano A. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity. N Engl J Med. 2006. Disponible en: https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa054065*

85. *Dukhovny D, Lorch SA, Schmidt B, Doyle LW, Kok JH, Roberts RS, et al. Economic Evaluation of Caffeine for Apnea of Prematurity. Pediatrics. 1 de enero de 2011;127(1):e146-55. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2010-1014*

86. *North K, Whelan R, Folger LV, Lawford H, Olson I, Driker S, et al. Family Involvement in the Routine Care of Hospitalized Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092O. Disponible en: https://doi.org/10.1542/peds.2022-057092O*

87. *Bedwell C, Danna VA, Tate N, Dwan K, Portela A, Lavender T. Interventions to support parents, families and caregivers in caring for preterm or low birth weight infants at home: a systematic review [Internet]. medRxiv; 2022 [citado 3 de marzo de 2023]. p. 2022.10.25.22281452. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.10.25.22281452v1*

88. *Conde-Agudelo A, Díaz-Rossello JL. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [citado 15 de junio de 2023];2017(8). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002771.pub4*

89. *WHO World Health Organization. WHO recommendations for care of the preterm or low-birth-weight infant [Internet]. [citado 11 de julio de 2023]. Disponible en: https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240058262*

90. *World Health Organization, Fund (UNICEF) UNC. Estrategia Mundial para la Alimentación del Lactante y del Niño Pequeño [Internet]. Organización Mundial de la Salud; 2003 [citado 11 de julio de 2023]. Disponible en: https://apps.who.int/iris/handle/10665/42695*

91. *Staub E, Evers K, Askie LM. Enteral zinc supplementation for prevention of morbidity and mortality in preterm neonates. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 [citado 6 de marzo de 2023];2021(3). Disponible en: https://doi.org/10.1002/14651858.cd012797.pub2*

Anexos

ANEXO 1. Resumen del análsis de los conflictos de intereses

Tabla 11: análisis del formulario de intereses que cada miembro del grupo desarrollador completó, así como la decisión de los líderes.

Nombre	Rol en la guía	A. Interés económico personal específico o no específico	B. Interés económico no personal específico o no específico	C. Interés no económico personal	D. Interés económico personal específico o no específico de un familiar	Decisión
Dra. Rocío Cajar	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Maricela Rivas	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Licda. Hidalia de Sánchez	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Cristian Romero	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Jorge Pleitez	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Rafael Mejía	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Ana Cecilia Díaz	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dr. José Elías Aguilar	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Claudia Zavaleta	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Licda. Linda Marianita Cuellar	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Ana Valeria Mayen	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Ivonne Guadalupe Merlos Fernández	Miembro grupo temático	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Carlos Alberto Meléndez	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Carlos Alberto Diaz Barillas	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Omar Humberto Martínez Olan	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna

Nombre	Rol en la guía	A. Interés económico personal específico o no específico	B. Interés económico no personal específico o no específico	C. Interés no económico personal	D. Interés económico personal específico o no específico de un familiar	Decisión
Dra. Karol Elizabeth Cañas	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Víctor Espinoza	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Gerardo Osmani Mejía Urías	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Florence Salamanca	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Licda. Julia Dolores Guadrón	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Carlos Alberto Brizuela Alvarenga	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Flor del Carmen Alabí	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Lissette del Carmen Huezo	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Juan Morales	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dr. Boris Alexander Carranza Robles	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Ana Lorena García Hernández	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna
Dra. Juana Isabel Huezo de Guardado	Participante del panel	No	No	No	No	Ninguna

ANEXO 2. Evaluación de la calidad de la guía

Una vez detectada la guía informada en la evidencia, se realizó la evaluación de su calidad a través de la aplicación del instrumento AGREEII la cual fue realizada por los miembros del GDG.

Tabla 12. Resumen de la evaluación de la calidad de la guía de práctica clínica elegible

Nombre de la Guía	Dominio 1 Alcance y objetivo	Dominio 2 Participación de los implicados	Dominio 3 Rigor en la elaboración	Dominio 4 Claridad y presentación	Dominio 5 Aplicabilidad	Dominio 6 Independencia editorial	Evaluación global	Recomendaciones AGREE II
RECOMENDACIONES DE LA OMS PARA EL CUIDADO DEL PREMATURO O BEBÉ DE BAJO PESO AL NACER	92 %	92 %	95 %	92 %	94 %	100 %	94,1 %	Se recomienda
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO 2018 REPUBLICA DOMINICANA	97 %	76 %	93 %	92 %	90 %	100 %	91 %	Se recomienda parcialmente, no aborda al RN prematuro ni el bajo peso al nacer

Tabla 13. Matríz de decisión de adaptación

GPC	Concordancia con los alcance y objetivos de la GPC	Responde preguntas relevantes de la GPC	Calificación AGREE II	Disponibilidad de estrategias de búsqueda	Disponibilidad de tablas de evidencia GRADE	Implementación	Decisión del GDG
RECOMENDACIONES DE LA OMS PARA EL CUIDADO DEL PREMATURO O BEBÉ DE BAJO PESO AL NACER	90 %	70 %	Recomendada	0	100 %	70 %	Adaptar
GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA LA ATENCIÓN DEL RECIÉN NACIDO PREMATURO 2018 REPUBLICA DOMINICANA	70 %	60 %	No recomendada	0	100 %	60 %	No adaptar

ANEXO 3. Preguntas pico

Pregunta 1,1: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estrategia canguro para los recién nacidos prematuros o de bajo peso desde el nacimiento comparada con la atención neonatal convencional?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer (BPN) (< 37 semanas o < 2,5 kg al nacer) Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 34 semanas, ≥ 34 semanas) • Peso al nacer (< 2,0 kg, ≥ 2,0 kg) • Duración diaria de método canguro lograda (< 8 horas, 8-16 horas, > 16 horas por día)
INTERVENCIÓN	Cuidado con estrategia canguro Momento de la intervención: desde el nacimiento
COMPARACIÓN	Atención neonatal convencional
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 1,2: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estrategia canguro en las primeras 24 horas del nacimiento versus después de las 24 horas del nacimiento, en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 34 semanas, ≥ 34 semanas) • Peso al nacer (< 2,0 kg, ≥ 2,0 kg) • Duración diaria de la estrategia canguro lograda (< 8 horas, 8-16 horas, > 16 horas por día)
INTERVENCIÓN	Iniciar tempranamente la estrategia canguro o inmediatamente (dentro de las 24 horas después del nacimiento) Momento de la intervención: desde el nacimiento
COMPARACIÓN	Iniciar la estrategia canguro más tarde (más de 24 horas después del nacimiento)
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 2: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de fórmula infantil comparada con la leche materna, desde el nacimiento hasta los seis meses de edad en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) • Tipo de leche en el grupo control (leche propia de la madre como única dieta, leche propia de la madre no única dieta)
INTERVENCIÓN	Fórmula infantil (a término o prematuro) Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad.
COMPARACIÓN	Leche materna
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario y hogar

Pregunta 3: ¿Cuál es la eficacia y la seguridad del uso de fórmula infantil comparada con la leche humana donada, desde el nacimiento hasta los seis meses de edad en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) • Cantidad de leche de donante en el brazo de control (leche de donante proporcionada como única dieta, mezclada con fórmula infantil)
INTERVENCIÓN	Fórmula infantil Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Leche humana donada
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 4: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de la leche humana con fortificante multicomponente (de origen humano o no humano) comparado con leche humana sin fortificante multicomponente, en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) • Tipo de fortificante (a base de proteína de leche humana, a base de proteína de leche no humana)
INTERVENCIÓN	Leche humana con fortificador multicomponente (derivado humano o no humano) Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Leche humana sin fortificante multicomponente
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario y hogar

Pregunta 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de fórmula enriquecida con nutrientes (o fórmula para prematuros) comparado con fórmula no enriquecida con nutrientes (o fórmula para recién nacido de término) para prematuros desde el nacimiento hasta los seis meses de edad?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Fórmula enriquecida con nutrientes (o "fórmula para prematuros") Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Fórmula estándar (o "fórmula de término")
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario y hogar

Pregunta 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del inicio temprano de la alimentación enteral (< 72 horas) comparado con el retraso en el inicio de la alimentación enteral (> 72 horas) en la población de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) • Momento de inicio de alimentación (día 1, 2, 3) • Volumen de leche (< 15 mL/kg por día, ≥ 15 mL/kg por día) • Tipo de leche (leche humana, fórmula y leche humana mixta con fórmula)
INTERVENCIÓN	Inicio temprano de alimentación enteral (< 72 horas) Momento de la intervención: nacimiento a un mes de edad
COMPARACIÓN	Retraso en el inicio de la alimentación enteral (≥ 72 horas)
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 7: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la alimentación enteral programada comparada con la alimentación basada en las señales de los bebés prematuros o bajo peso al nacer?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer que reciben cualquier alimentación Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Alimentación receptiva basada en las señales del lactante Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Alimentación programada
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario y hogar

Pregunta 8: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la administración de alimentación enteral por un método de avance rápido (≥ 30 mL/kg por día) comparado con avance lento de los alimentos enterales (< 30 mL/kg por día) en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) • Tipo de leche (leche humana, leche de fórmula)
INTERVENCIÓN	Avance rápido de alimentación enteral (≥ 30 mL/kg por día) Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Avance lento de las alimentaciones enterales (< 30 mL/kg por día)
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 9: ¿Cuál es la efectividad y la seguridad de la lactancia materna exclusiva por menos de seis meses de edad comparada con realizarla hasta los seis meses de edad en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (<32 semanas, ≥32 semanas) • Peso al nacer (<1,5 kg, ≥1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Duración de la lactancia materna exclusiva antes de los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Duración de la lactancia materna exclusiva hasta los seis meses de edad
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario y hogar

Pregunta 10: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementos de hierro en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que son alimentados con leche de su madre o leche humana de donante Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Con suplementos de hierro Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Sin suplementos de hierro
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario , Unidad comunitaria de salud familiar y hogar

Pregunta 11: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementos de zinc en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que son alimentados con leche de su madre o leche humana de donante Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) • Dosis de zinc elemental (< 3 mg por día, 3-5 mg por día y > 5 mg por día)
INTERVENCIÓN	Suplementos de zinc Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Sin suplementos de zinc
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario , Unidad comunitaria de salud familiar y hogar

Pregunta 12: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con vitamina D en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que son alimentados con leche de su madre o leche humana de donante Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Suplementos de vitamina D Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Sin suplementos de vitamina D
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario , Unidad comunitaria de salud familiar y hogar

Pregunta 13: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con vitamina A en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que son alimentados con leche de su madre o leche humana de donante Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (<32 semanas, ≥32 semanas) • Peso al nacer (<1,5 kg, ≥1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Suplementos de vitamina A Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Sin suplementos de vitamina A
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario , Unidad comunitaria de salud familiar y hogar

Pregunta 14: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con calcio y fósforo en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes comparada con no recibir suplementos de calcio y fósforo?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que son alimentados con leche de su madre o leche humana de donante Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Suplementos de calcio y fósforo Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Sin suplementos de calcio y fósforo
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario , Unidad comunitaria de salud familiar y hogar

Pregunta 15: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de suplementación enteral con probióticos en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes comparado con no administrar probióticos?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (<32 semanas, ≥ 2 semanas) • Peso al nacer (<1,5 kg, ≥1,5 kg) • Especies probióticas (Bifido bacteria spp., Lactobacilo spp., otras spp.) • Tipo de alimentación enteral (leche humana, fórmula, mixta)
INTERVENCIÓN	Cualquier probiótico
COMPARACIÓN	Sin probiótico
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario , Unidad comunitaria de salud familiar y hogar

Pregunta 16: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio comparado con oxigenoterapia suplementaria habitual mediante campana cefálica, mascarilla facial o cánula nasal y el empleo de forma temprana de CPAP comparado con el empleo tardío?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Cualquier presión positiva continua en las vías respiratorias Momento de la intervención: desde el nacimiento
COMPARACIÓN	Oxigenoterapia suplementaria habitual con campana cefálica neonatal mascarilla facial o cánula nasal
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (SDR) Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	CPAP temprana Momento de la intervención: desde el nacimiento
COMPARACIÓN	CPAP tardía
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 17: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento comparado con oxigenoterapia suplementaria por campana cefálica, máscara facial o cánula nasal?

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento comparado con ventilación mecánica?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	CPAP comenzando inmediatamente después del nacimiento Momento de la intervención: inmediatamente después del nacimiento
COMPARACIÓN	Oxigenoterapia suplementaria habitual con oxihood neonatal, mascarilla facial o cánula nasal
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	CPAP comenzando inmediatamente después del nacimiento Momento de la intervención: inmediatamente después del nacimiento
COMPARACIÓN	Ventilación mecánica
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 18: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del dispositivo de presión CPAP de burbuja comparado con otros dispositivos de presión de CPAP en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria o post extubación?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria o post extubación Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (<32 semanas, ≥32 semanas) • Peso al nacer (<1,5 kg, ≥1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Fuente de presión CPAP de burbujas Momento de la intervención: inmediatamente después del nacimiento
COMPARACIÓN	Otras fuentes de presión (ventilador CPAP o controlador de flujo Infantil CPAP)
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 19: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina y cafeína) en cualquier dosis para el tratamiento de la apnea en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros (< 37 semanas) con apnea Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina, cafeína) en cualquier dosis Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Placebo o ningún tratamiento con metilxantina
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 20: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina y cafeína) en cualquier dosis para extubación en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros (< 34 semanas) extubados Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina, cafeína) en cualquier dosis Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Placebo o ningún tratamiento con metilxantina
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 21: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina y cafeína) en cualquier dosis para la prevención de la apnea en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros (< 34 semanas) Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina, cafeína) en cualquier dosis Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Placebo o ningún tratamiento con metilxantina
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 22: ¿Cuál es el beneficio y seguridad que brinda la participación de las familias en la atención médica de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer hospitalizados comparada con la atención hospitalaria habitual?

POBLACIÓN	Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg) • Intensidad de las intervenciones (alta intensidad ≥ 12 horas por día, baja intensidad < 12 horas por día)
INTERVENCIÓN	Intervenciones para involucrar a las familias en la atención médica de rutina Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Atención hospitalaria habitual
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 23: ¿Cuál es la eficacia que brinda la educación y asesoramiento, apoyo de los prestadores de salud y otros familiares, preparación para el alta e información por medios digitales a las familias de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer hospitalizados comparada con el cuidado usual?

Intervención 1

POBLACIÓN	Familias de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Intervenciones de educación y asesoramiento Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Atención habitual
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Intervención 2

POBLACIÓN	Familias de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Intervenciones de apoyo entre pares Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Atención habitual
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Intervención 3

POBLACIÓN	Familias de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Intervenciones de preparación para el alta Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Atención habitual
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Intervención 4

POBLACIÓN	Familias de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Intervenciones de información digital Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Atención habitual
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	Hospitalario

Pregunta 24: ¿Cuál es la eficacia de las visitas domiciliarias para ayudar a las familias a cuidar a los bebés prematuros o de bajo peso al nacer en el hogar comparado con el cuidado usual?

POBLACIÓN	Familias de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer Sub grupos: • Edad gestacional al nacer (< 32 semanas, ≥ 32 semanas) • Peso al nacer (< 1,5 kg, ≥ 1,5 kg)
INTERVENCIÓN	Visitas domiciliarias para ayudar a las familias a cuidar a su recién nacido prematuro o de bajo peso al nacer en el hogar Momento de la intervención: desde el nacimiento hasta los seis meses de edad
COMPARACIÓN	Atención habitual
RESULTADOS PRINCIPALES	• Mortalidad por todas las causas • Morbilidad • Crecimiento • Neurodesarrollo en el último seguimiento
AMBITO	En el hogar

ANEXO 4. Estrategia de búsqueda

Tabla 23: la estrategia de búsqueda en Pubmed, Cochrane y Google académico. Se ajustaron filtros

Bases de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	**Pregunta 1** #1"Premature Birth"[Mesh #2"Infant, Extremely Premature"[Mesh] #3"Infant, Premature"[Mesh] #4"low weight"[tiab] #5"preterm"[tiab] #6"newborn"[tiab] #7"neonate"[tiab] #8"Infant, Newborn"[Mesh] #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10"Kangaroo-Mother Care Method"[Mesh] "11"skin"[tiab] "12"kangaroo"[tiab] #13 #10 OR #11 OR #12 #14 "Systematic Review" [Publication Type] OR "Systematic Review" [tiab] #15 #9 AND #13 AND #14 #16 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 #17 #13 AND #15 AND #14 #18 #13 AND #15 AND #14 Filters: in the last 5 years #19 #13 AND #15 AND #14 Filters: from 2019 - 2023
PubMed	**Para las preguntas 2, 3, 4, 5, 6, 7 y 8** #1. "Infant, Premature"[Mesh] #2. "Infants, Premature"[tiab] #3. "Infants, Preterm"[tiab] 4. "Preterm Infants"[tiab] 5. "Infant, Low Birth Weight"[Mesh] #6. "Low-Birth-Weight Infant"[tiab] #7. "Low Birth Weights"[tiab] #8. "Low Birth Weight"[tiab] #9. "Milk, Human"[Mesh] #10. "Breast Milk"[tiab] #11. "Milk, Breast"[tiab] #12. "Human Milk"[tiab] #13. "Infant Formula"[Mesh] #14. "Formula, Infant"[tiab] #15. "Formulas, Infant"[tiab] #16. "Enteral Nutrition"[Mesh] #17. "Nutrition, Enteral"[tiab] #18. "Enteral Feeding"[tiab] #19. "Feeding, Enteral"[tiab] #20. "Infant Formulas" #21. "Nutrients"[Mesh] #22. "Nutrient"[tiab] #23. "Micronutrients"[tiab]

Bases de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	**Pregunta 9** #1"Premature Birth"[Mesh] #2"Infant, Extremely Premature"[Mesh] #3"Infant, Premature"[Mesh] 4"low weight"[tiab] 5"preterm"[tiab] #6"newborn"[tiab] #7"neonate"[tiab] #8"Infant, Newborn"[Mesh] **#9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8** #10 "infant, low birth weight"[MeSH Terms] #11 "infant low birth weight"[Title/Abstract] # 12 #10 OR #11 # 13 "breast feeding"[MeSH Terms] #14 "Breastfeeding"[Title/Abstract] #15 "exclusive breast feeding"[Title/Abstract] #16 "breastfeeding exclusive"[Title/Abstract] #17 "exclusive breastfeeding"[Title/Abstract] # 18 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 **#19 #9 AND #12 AND #18 Filters: Systematic Review, in the last 5 years**
PubMed	**Pregunta: 10,11,12,13** #1"Premature Birth"[Mesh] #2"Preterm Infant"[tiab] #3"Infant, Premature"[Mesh] #4 #1 OR #2 OR #3 #5 "infant, low birth weight"[MeSH Terms] #6 "infant low birth weight"[Title/Abstract] #7 #5 OR #6 # 8 "Milk, Breast"[tiab] #9 "Milk, Human"[Mesh # 10 "Human Milk"[tiab] #11 #8 OR #9 OR #10 #12 #4 AND #8 AND #11

Bases de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	**Pregunta: 14** #1. "Infant, Premature"[Mesh] #2. "Premature Birth"[Mesh] #3. "Premature Birth"[Mesh] #4. "Preterm Infant"[tiab]) #5. "Enteral Nutrition"[Mesh] #6. "Breast Milk" [tiab] #6. "Milk, Human"[Mesh] #7. "feeding, Enteral" [tiab]) #8. "Milk, Breast"[tiab] #9: #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10 "probiotics"[MeSH Terms] #11 "probiotics"[Title/Abstract] #12 #10 OR #11 #13 "enterocolitis, necrotizing"[MeSH Terms] #14"necrotizing enterocolitis"[Title/Abstract] #15 #13 OR #14 **#16 #9 AND # 12 AND #15 Filters: from 2019 – 2023**
PubMed	**Preguntas 16, 17 y 18** #1 "Infant, Premature"[Mesh] #2 "Infants, Premature"[tiab] #3"Premature Infant" [tiab] #4 "Preterm Infants"[tiab] #5 "Infant, Preterm"[tiab] #6 "Infants, Preterm"[tiab] #7"Preterm Infant"[tiab] #8 "Premature Infants"[tiab] #9"Neonatal Prematurity"[tiab] #10"Prematurity, Neonatal"[tiab] # 11 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 #12 "Continuous Positive Airway Pressure"[MeSH Terms] # 13 "CPAP Ventilation"[tiab] #14"ventilation cpap"[tiab] #15"Nasal Continuous Positive Airway"[tiab] #16"nCPAP Ventilation"[tiab] #17"ventilation ncpap"[tiab] #18 #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 # 19"Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Title/Abstract] **#20 #11 AND #18 AND #19 Filters: from 2020 – 2023**

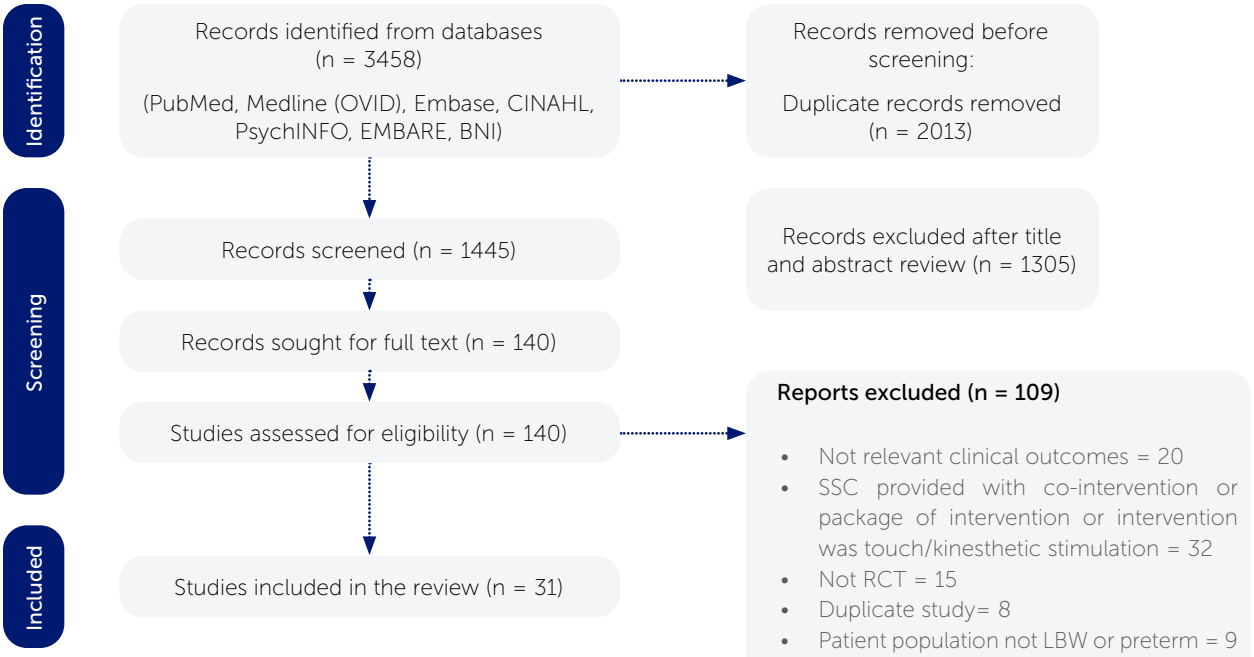
Bases de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed	**Pregunta 22** #1"Premature Birth"[Mesh] #2"Infant, Extremely Premature"[Mesh] #3"Infant, Premature"[Mesh] 4"low weight"[tiab] 5"preterm"[tiab] #6"newborn"[tiab] #7"neonate"[tiab] #8"Infant, Newborn"[Mesh] #9 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 #10 "family"[MeSH Terms] #11 "routine care"[All Fields] #12 "Systematic Review"[Publication Type] OR "Systematic Review"[Title/Abstract] **#13 #9 OR #10 AND #11 AND #12 Filters: Humans, from 2020 – 2023**

La estrategia de búsqueda de PubMed a la Librería de Cochrane y Google Scholar.

ANEXO 5. Estudios incluidos

Revisión sistemática y metaanálisis. Método madre canguro para recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer:

Figure: diagrama de flujo de resultados de búsqueda (adaptado del diagrama de flujo PRISMA 2009)



Fuente: Sivanandan S, Sankar MJ. Kangaroo mother care for preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. BMJ Glob Health. 1 de junio de 2023;8(6):e010728.

Características de los estudios incluidos

Tabla. Cuidado madre canguro comparado con cuidado convencional

Author, Year	Country	Stabilization status	Intervention group	Control group	Age at initiation of KMC (days)	KMC duration (hours per day)	Last follow-up	Schema for follow-up
Ali 2009	India	Stable	KMC in facility	Conventional warmer or cots	4,7	6,3 ± 1,5 (range 4 to 12)	6 months corrected age	Weekly until 40 weeks´ postmenstrual age, fortnightly until 3 months corrected age
Alisjahbana 1998	Indonesia	Stable	KMC in community	Conventional home care	-	-	4 weeks after discharge	Weekly for 4 weeks after discharge
Archarya 2004	Nepal	Stable	KMC in facility	Conventional warmer or cots	-	6	In-hospital	Not reported
Blaymore Bier 1996	USA	Stable	KMC in facility	Conventional clothed	29	-	6 months after hospital discharge	At 1, 3, and 6 months after hospital discharge
Boo 2007	Malaysia	Stable	KMC in facility	Conventional NICU	25	1	In-hospital	Not reported
Cattaneo 1998	Ethiopia	Stable	KMC in facility	Conventional open cribs, incubator or warmer	10	20	30 days postnatal age	4 times: at 3, 10, 20, and 30 days, and as usually scheduled at each hospital afterward
Charpak 1997	Columbia	Stable	KMC in facility	Conventional incubator	4	24	1 year and 20 years for a subset of enrolled subjected	At least once a week until 40 week´s postmenstrual age; then monthly up to 3 months´corrected age, every 6 weeks until at least 6 months´corrected age, and every third month until 12 months´corrected age
Damala 2016	India	Stable	KMC in facility	Conventional warmer or cots	-	13-14	Until 2,5 kg weight	After discharge, babies were followed up twice a week for the first week and weekly till babies reached 2,5 kg.
Eka Pratiwi 2009	Indonesia	Stable	KMC in facility	Conventional warmer or cots	1	10,0 ± 1,8	In-hospital	-

Características de los estudios incluidos

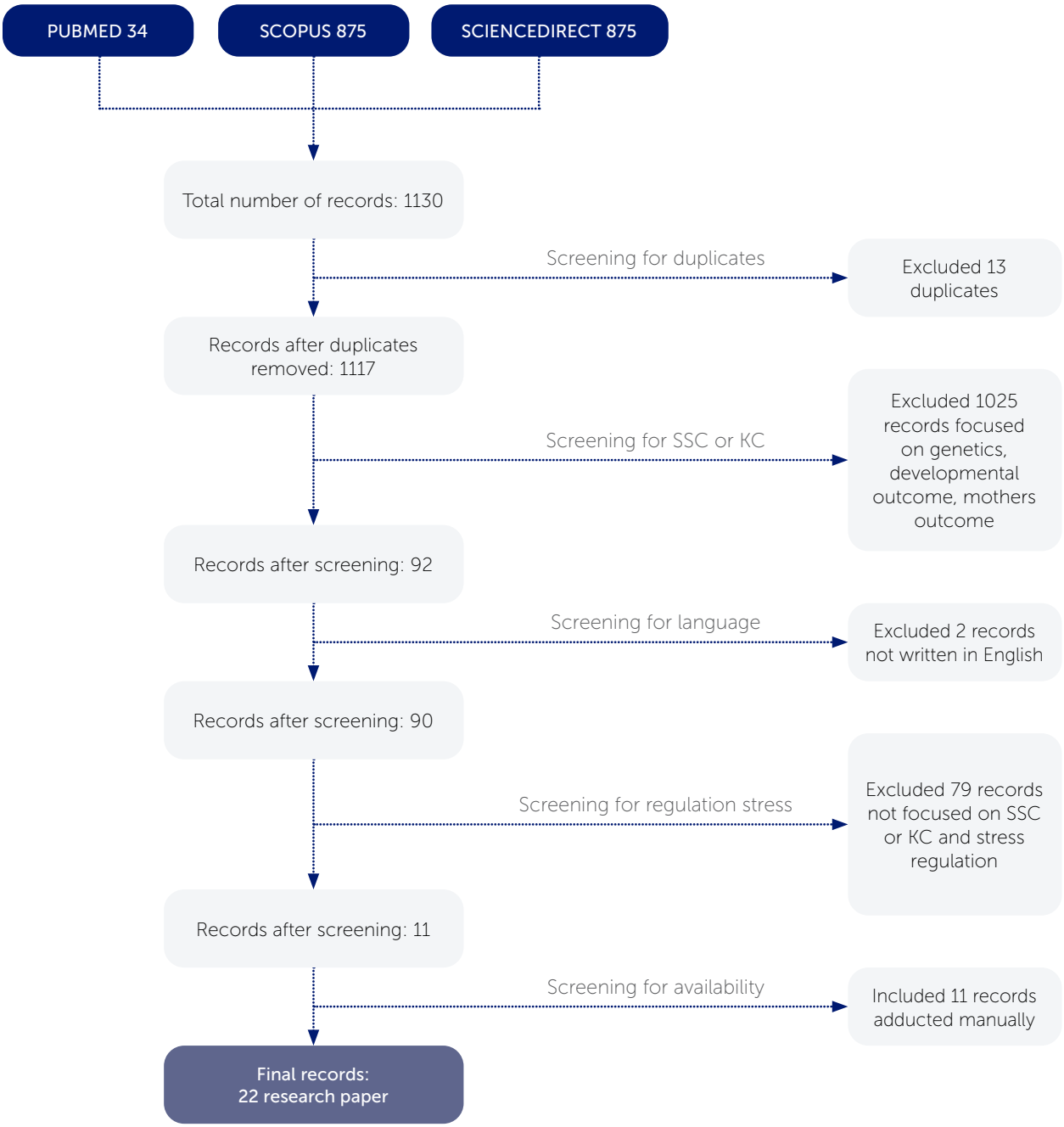
Tabla. Cuidado madre canguro comparado con cuidado convencional

Author, Year	Inclusion criteria	Exclusion criteria	Intervention: Early KMC as planned/as achieved group	Control: late KMC as planned as achieved
WHO iKMC 2021	All infants 1,0 and 1,799 kg, regardless of gestational age, type of delivery, or singleton or twin status (irrespective of clinical stability).	Infants who were unable to breathe spontaneously by 1 hour or who had a major congenital malformation.	Immediately after birth; Median initiation time of 1,3 hours after birth.	KMC began after the neonate recovered from preterm birth complications and was at least 24 hours old; Median initiation time 53,6 hours after birth.
Brotherton 2021	Birth weight < 2000 g and age 1-24 hours.	Stable and severely unstable neonates excluded. Triplets, major congenital malformations; severe jaundice; seizures, lack of study bed.	KMC initiated < 24 hours after admission; Median initiation time 13,6 hours.	KMC once stable at > 24 hours after admission; Median initiation time 104,5 hours.
Mörelius 2015	Vaginally born singleton preterm infant (GA 32-35 weeks) (irrespective of clinical stability).	Infants with congenital malformations and severely unstable infants.	Continuous skin-to-skin contact, beginning in the delivery room; Median initiation time not provided.	KMC began in the NICU; On day two, both groups were practicing KMC.
Nagai 2010	Birth weight under 2500 g, age less than 24 hours post-birth, no serious malformation and relatively stable clinical condition.	Apnea and intravenous infusion.	KMC begun soon as possible, within 24 hours post-birth; Medianinitiation tiem 19 hours (IQR 13,00-23-00)	KMC begun after complete stabilization (generally after 24 hours post-birth) Median initiation time 28,5 hours (IQR 25-40).

Fuente: Sivanandan S, Sankar MJ. Kangaroo mother care for preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. BMJ Glob Health. 1 de junio de 2023;8(6):e010728

Características de los estudios incluidos

Tabla. Cuidado madre canguro comparado con cuidado convencional



Fuente: ionio C, Ciuffo G, Landoni M. Parent–Infant Skin-to-Skin Contact and Stress Regulation: A Systematic Review of the Literature. Int J Environ Res Public Health. enero de 2021;18(9):4695

Tabla. Características de los estudios incluidos

Study	Scope of the Study	Participants	Findings	Physiological Outcomes
Butruille, 2017	Influence of skin-to-skin contact (SSC) on the parasympathetic activity evaluated by heart rate variability (HRV).	Twenty-two infants and their mothers.	SSC had a favourable impact on maternal and premature infant parasympathetic activities with a pronounced neonate response when baseline HRV values were lower.	HRV.
Carozza, 2020	Brief review of how contact influences the development of infant somatosensory, autonomic, and immune systems.		Contact is an essential pathway for establishing and maintaining behavioural, physiological, and neural levels of parent-child interaction synchrony.	Stress.
Cho, 2016	Explore the effects of kangaroo care (KC) on physiological functions of preterm infants and maternal stress.	Twenty infants were assigned to the experimental group and twenty to the control group.	KC had positive effects on stabilizing infant physiological functions such as respiration rate and reducing maternal stress.	HRV and maternal stress.
Cleveland, 2017	Explain the effect of SSC on full-term newborns.		Recommendations of SSC for healthy newborns.	
Cong, 2015	Investigate how oxytocin modulates parental stress and anxiety during maternal and parental SSC.	Twenty-eight stable preterm infants and their parents.	Both maternal and paternal oxytocin levels were significantly increase from baseline during the SSC. Both maternal and paternal cortisol levels decrease significantly from baseline during SSC.	Oxytocin and cortisol.
Coskun, 2019	Investigate the effects of KC on the mother´s stress and amount of milk production.	Eighty-four preterm newborns and their mothers.	KC is effective in stimulating breast milk production and lowering maternal stress levels.	Maternal stress.
El Farrash,2019	Assess the effect of KC and its duration on the neurobehavioral system and salivary cortisol.	One hundred and twenty stable paterm neonates.	KC improved higher scores for regulation, non-optimal reflexes, and movement quality and lower scores for handling, excitement, and cortisol compared with the control group.	Cortisol.

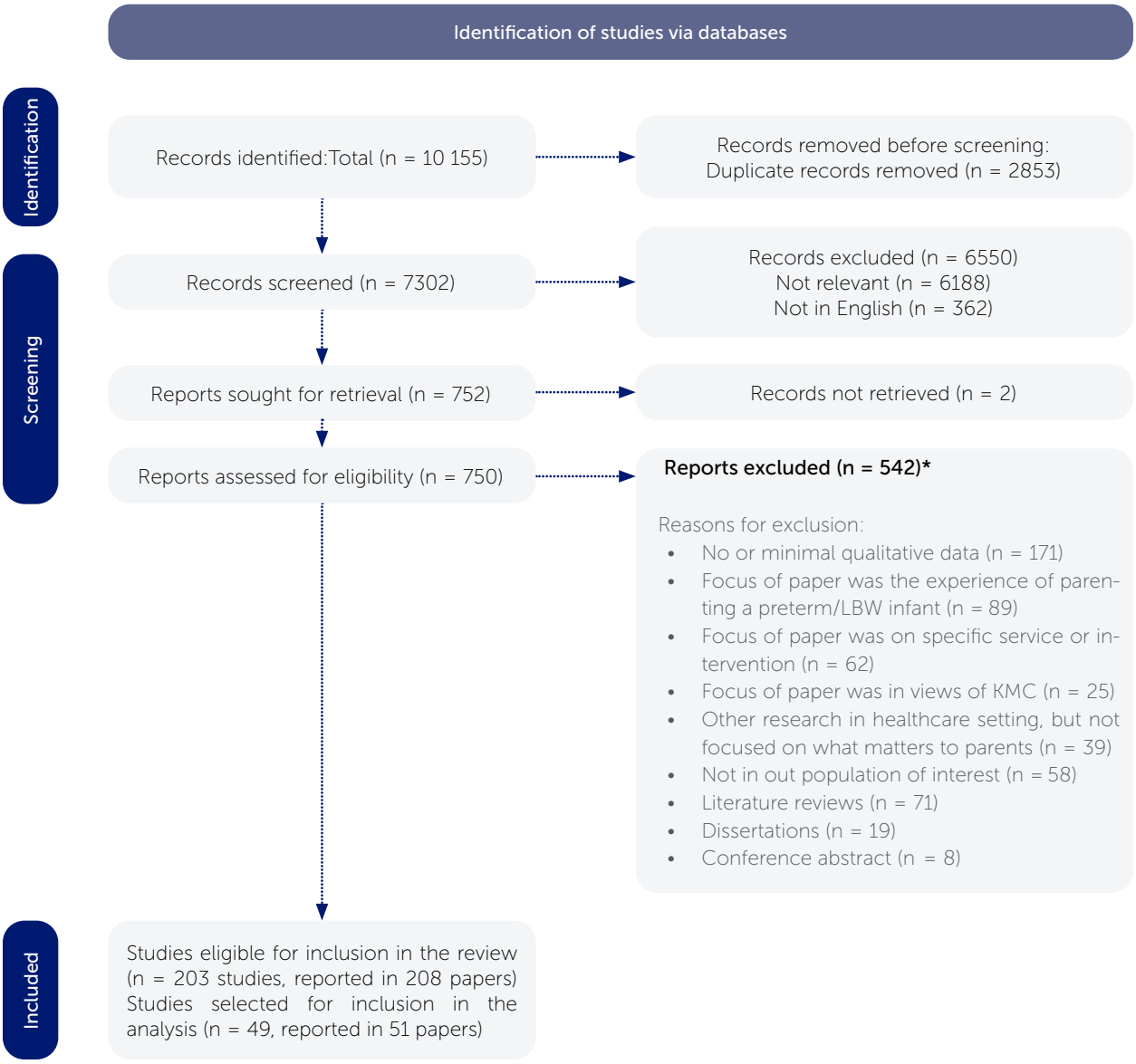
Study	Scope of the Study	Participants	Findings	Physiological Outcomes
Hardin, 2020	Examine EEG patterns along with basal oxytocin and cortisol reactivity in infants related to KC.	Thirty-three mother-infant dyads at neonatal and three-month periods.	KC increased oxytocin levels and decreased cortisol reactivity.	Oxytocin and cortisol.
Harrison, 2017	Examine SSC´s effects on autonomic nervous system (ANS) functions.	Eighteen infants and their mothers.	HRV measures suggested improvements to the ANS functions after SSC.	HRV.
Harrison, 2019	Investigate the effects of SSC in learning and autonomic functions in three-month-old infants.	Ten infants with congenital heart disease (CHD) who received neonatal SSC, 16 typically developing (TD) infants, and 10 without SSC.	The findings suggest improvements in cognitive and autonomic development in three-month-old CCHD infants who received neonatal SSC.	HRV.
Jones *et al*. 2017	Explore the effect of SSC between parents and their neonates on parent´s heart rate (HR).	Twenty-six parents and their babies.	A statistically significant difference between the parents´initial HR and HR after SSC.	HRV.
Kommers, 2017	Explore whether HRV could be a measure to track regulatory changes during KC.	Eleven preterm infants.	A statistically significant difference in HRV between periods of KC and pre-KC.	HRV.
Kommers, 2018	Explore if a mattress that mimics breathing motion and heartbeat sounds can have the same effects as KC in preterm infants, as measure by HRV.	Twenty preterm infants.	HRV decreased during KC and after KC. No non-mattress effects were reported.	HRV.
Kommers, 2018	Explore whether KC influences the salivary oxytocin concentration in preterm infants.	Eleven twin pairs.	Preterm infant twins´oxytocin concentrations decreased during KC.	Oxytocin.
Kommers *et al*., 2019	Vital signs and HRV were analysed during KC with and without the use of a swaddling device to identify any potencial changes.	Twenty preterm infants.	KC decreased heart rate, respiratory rate, and HRV. No changes were found regarding the swaddling device.	HRV.

Study	Scope of the Study	Participants	Findings	Physiological Outcomes
Lisanti, 2020	Estimate SSC´s effect on mother-s´bio-behavioural stress measures (anxiety and salivary cortisol) before and after neonatal cardiac surgery.	Thirty woman and their infants.	Significant reductions in self-reported anxiety and salivary cortisol scores were identified as a result of SSC.	Cortisol, HRV.
Mirnia *et al.*, 2017	Investigate the effect of SSC by fathers on salivary cortisol of infants.	Forty-five premature infants and their fathers.	SSC decreased levels of cortisol in babies.	Cortisol.
Moberg, 2020	Describe the oxytocinergic system and the cutaneous sensory pathways activated by SSC.		Decreased stress levels could be considered due to oxytocin´s ability to reduce the amygdala´s activity, the HPA-axis, and the sympathetic nervous system.	Oxytocin.
Morelius, 2015	Investigate the effects of SSC on salivary cortisol, parental stress, depression, and breastfeeding.	Thirty-seven families.	SSC reduces infant cortisol reactivity in response to treatment and improves concordance between mother and infant salivary cortisol levels.	Cortisol and parental stress.
Pados, 2019	Describe the physiological stress mechanisms that contribute to infant mortality and morbidity in the NICU and the physiological mechanisms by which SSC acts on the stress response system.		Importance of SSC to mother-infant stress regulation.	Stress.
Pados *et al.*, 2020	Investigate if SSC is an intervention used to reduce stress in the NICU		Research supports that SSC improves short-term cardiorespiratory stress outcomes compared with incubator care.	Stress, cortisol HRV, oxytocin.

Study	Scope of the Study	Participants	Findings	Physiological Outcomes
Varela, 2017	Explore paternal physiological stress during SSC with their babies.	Forty-nine fathers.	Fathers who practiced SSC showed a significant reduction in physiological stress outcomes.	Cortisol.
Vitnner, 2018	Examine the relationship between parental involvement and salivary oxytocin and cortisol levels for parents participating in SSC intervention.	Thirty-two stable preterm infants and their mothers and fathers.	Significant relationships exist between parental engagement and salivary oxytocin and cortisol levels.	Oxytocin and cortisol.

Fuente: ionio C, Ciuffo G, Landoni M. Parent–Infant Skin-to-Skin Contact and Stress Regulation: A Systematic Review of the Literature. Int J Environ Res Public Health. enero de 2021;18(9):4695

Síntesis de evidencia cualitativa. Lo que les importa a las familias sobre el cuidado de la salud de los bebés prematuros o de bajo peso al nacer:



Fuente: lisa Hurt, David Odd, Mala Mann, Hannah Beetham, Emma Dorgeat, Thomas CW Isaac, et al. What matters to families about the healthcare of preterm or low birth weight infants: A qualitative evidence synthesis | medRxiv [Internet]. 2022 [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.06.22.22276770v1.full

Tabla. Características de los estudios incluidos

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Abeasi 2020	To explore challenges of mothers with preterm infants during hospitalisation in a tertiary institution in Nigeria.	Nigeria (lower-middle)	2019	Qualitative interviews (location not reported) Content analysis.	Neonatal unit.	Purposive sampling from SCBU at a teaching hospital.	4	Good
Adama 2017	To explore Ghanaian father's experiences of caring for preterm infants in the neonatal unit after discharge.	Ghana (lower-middle)	Feb-June 2015	Qualitative interviews (conducted in family home). Thematic analysis, using a narrative space framework.	Neonatal unit & community.	Recuited from four goverment hospitals as part of a larger study; no further details reported.	4	Average
Amorin 2019	To explore needs of parents of very preterm infants hospitalised in neonatal intensive care units according to their socioeconomic position, obstetric history and infant's characteristics.	Portugal (high)	Nov 2013 - April 2014	Mixed methods (qualitative element = interviews; conducted in the family home (n = 19), at a university (n = 6) or in hospital (n = 1)). Thematic content analysis.	Neonatal unit.	Recruited from all seven public level III NICU in the Northern Health Region. Purposive sampling from those who had completed quantitative questionnaires.	4	Good
Arnold 2013	To assess parents'first experiences of their very preterm infants and the neonatal intensive care unit.	UK (high)	Not reported	Qualitative interviews (conducted in hospital or at the family home) Thematic analysis.	Neonatal unit.	Recruited from three NICU in tertiary care hospitals in South East England. All eligible parents invited by letter and sent reminder letter by research nurse.	4	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Aydon 2018	To explore the experiences of parents with infants born between 28-32 week's gestation during transition through the neonatal intensive care unit and discharge.	Australia (high)	Oct 2014 - Feb 2015	Qualitative interviews (pre and post-discharge; location not reported) and an online survey. Thematic analysis.	Neonatal unit & transition post-discharge.	Recruited at a tertiary maternity hospital. Parents invited by neonatal nurse researchers not directly involved in infant care.	4	Good
Blomqvist 2012	To describe fathers'experiences of providing kangaroo mother care to their preterm infants.	Sweden (high)	2009	Qualitative interviews (conducted at family home). Thematic content analysis.	Neonatal unit.	Recuited from NICUs in two hospitals. Questionnaire given to all fathers on NICU with option to be invited for interview; all who agreed approached by mail and phone call.	4	Good
Brødsgaard 2015	An evaluation of an Early Discharge Programme model for preterm infants based on family-centred care, to describe its impact on the infants and families.	Denmark (high)	Not reported	Mixed methods (qualitative element = focus groups, coducted in hospital after discharge). Deductive theory-driven and directed content analysis.	Neonatal unit & community	Purposive sampling of parents who had been enrolled in an Early Discharge Programme for preterm infants; parents contacted by telephone after discharge.	4	Good
Chang Lee 2009	To explore Taiwanese mother's parenting experiences when their preterm infants were in NICUs.	Taiwan (not in World Bank list)	Not reported	Qualitative interviews and participant observation (both in NICU). Grounded Theory analysis.	Neonatal unit.	Mothers recruited from major neonatal care centre; no further details reported.	4	Average

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Dorner 2020	To determine where, and how, neonatal intensive care unit parents want to receive early neurodevelopmental screening information about their child's future risk of cerebral palsy and other disabilities.	USA (high)	March 2018 - June 2018	Qualitative interviews (locations not reported) . Thematic content analysis.	Neonatal unit	Study conducted at a level IV NICU and an associated level III NICU; parents approached at bedside by researcher to explain the study and obtain consent.	4	Good
dos Santos 2014	To understand the meaning of home visits by neonatal nurses for mothers of premature infants.	Brazil (upper-Middle)	Not reported	Qualitative interviews (conducted at follow-up clinic) Thematic content analysis.	Community (with a focus on home visits)	Participants were part of another project; mothers were approached by female graduate students when they attended a follow-up clinic.	4	Good
Feeley 2013	To explore what fathers perceived to be facilitators or barriers to their involvement with their infants	Canada (high)	Not reported	Qualitati interviews (conducted in hospital whilst infant was admitted). Thematic content analysis.	Neonatal unit	Participants from two NICUs in a major Canadian urban centre. Approached by clinical staff members to obtain permission for researcher to contact them.	3	Good
Fernández Medina 2021	To explore and describe the experiences of parents of technology-dependent extremely preterm infants of socio-family support after hospital discharge.	Spain (high)	Oct 2019 - Dec 2019	Qualitati interviews (conducted by phone after discharge). Analysis using philosophical hermeneutics.	Community & outpatient care	Purposeful sampling from four Spanish organisations that support families with preterm infants; organisations received a letter and identified participants, who then contacted main author.	3	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Finlayson 2014	To explore mothers' perceptions of family centred care in neonatal intensive care units in England.	UK (high)	Not reported	Qualitative interviews (conducted in hospitals whilst infant was admitted. Thematic content analysis.	Neonatal unit	Convenience sample identified by the admissions officer ar three NICUs in north west England.	5	Good
Franck 2017	To discover parents'views, experiences, concerns, and recommendations about the care provided to them and their babies throughtout the perinatal and neonatal healthcare journey.	UK (high)	Not reported	Focus groups (conducted in "local setting"). Thematic content analysis.	Neonatal unit & post-discharge care	Parents of infants who received care in one to the seven NICUs in Northern Ireland were invited to participate via a notice posted on the TyniLife Facebook page.	4	Good
Gallegos-Martínez 2013	To identify and analyse the significance of participation for patients in a Neonatal Unit of a maternity hospital in San Luis Potosi.	Mexico (upper-middle)	Not reported	Qualitative interviews (location not reported). Thematic content analysis.	Neonatal unit	Recruited from level II neonatal unit in a public maternity hospital; no further details provided.	4	Average
Glazer 2021	To understand how a racially and ethnically diverse sample of mothers experienced high-risk obstetric and neonatal care, and whether or not there were differences in these experiences by race and ethnicity that may suggest reasons for variation in quality of care and outcomes.	USA (high)	Not reported	Focus groups (location not reported). Thematic analysis.	Neonatal unit	Purposive, convenience sample from deliveries in a New York medical centre; accessed through medical records then contacted by telephone and fia flyers in hospital-affiliated clinics.	4	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Granrud 2014	To describe how the parents of premature infants experience the transportation of their infant from the NICU at a university to a unit at a local hospital.	Norway (high)	April-June 2011	Qualitative interviews (conducted in hospital or at family home). Inductive content analysis	Neonatal unit & transfers between hospitals	Consecutive selection from two NICUs at two hospitals and retrospective recruitment of additional participants	4	Good
Guillaume 2013	To explore, trough parents'accounts, how an early bond with their very premature child is established and to identify their experiences of caregivers, and the concrete things that helped and hindered them.	France (high)	Nov 2009-March 2012	Qualitative interviews (conducted in hospital whilst infant was admited) Discourse analysis	Neonatal unit	Recruited from three tertiary care centres in Paris; identified and approached by nurses participating in the research.	4	Good
Hägi-Petersen 2021	To gain in-depth knowledge of mothers' and fathers' experiences of the whole trajectory of an early home care programme supported by video consultations with a neonatal nurse.	Denmark (high)	Sept 2018-Jan 2020	Qualitative interviews (conducted at the family home). Inductive content analysis.	Neonatal unit & community	Convenience sample of parents recruited from two neonatal wards that offered early in-home care programmes; approached by neonatal nurse on ward.	4	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Hendriks 2017	To explore parental attitudes and values in the end-of-life decision-making process of extremely preterm infants (gestational age < 28 weeks).	Switzerland (high)	Not reported	Qualitative interviews (conducted in location selected by parents). Thematic content analysis using elements of grounded theory.	Neonatal unit	Purposive sample recruited using letters from attending neonatologist and former director of neonatology.	4	Good
Ignell Modé 2014	To explore fathers'perception of information received during their infants'care at a NICU.	Sweden (high)	Not reported	Qualitative interviews (conducted in hospital whilst infant was admitted). Thematic content analysis.	Neonatal unit	Strategic sampling to obtain varied father-infant pairs from two NICUs: no further details reported.	4	Good
Jantsch 2021	To Analyse the Health Care Network (dis)articulation of late and moderate premature infants in the first year of life.	Brazil (upper-middle)	Not reported	Qualitative interviews (conducted at family home). Thematic content analysis.	Community	Convenience sample recuited from the Obstetric Center with potential participants identified from the birth registration book.	4	Good
Kim 2020	To assess mother's perspectives on their NCU experiences and their unmet needs within the South Korean cultural context	South Korea (high)	Nov 2017-Jan 2018	Free text comments in a questionnaire (delivered online). Thematic content analysis, guided by critical incident technique (CIT) method.	Neonatal unit	Survey conducted using participants recruited via online postings on three community portals exclusively by parents of preterm infants. Mothers with preterm infants in four hospitals also recruited in person by author at NICU discharge. All mothers provided with 4USD gift certificate incentive.	4	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Klawetter 2019	To contribute an in-depth understanding of maternal engagemetn and the NICU experience from the perspective of mothers of pretern infants in the NICU	USA (high)	June-Dec 2017	Qualitative interviews (conducted in hospital whilst infant was admited). Thematic analysis.	Neonatal unit	Purposive sampling from two NICUs; twenty USD gift card incentive given to participants.	4	Good
Leonard 2008	To explore parents' lived experience of providing kangaroo care to their preterm infants in a tertiary hospital in Cape Town	South Africa (upper-middle)	Not reported	Qualitative interviews (conducted in hospital whilst infant was admitted). Thematic analysis.	Neonatal unit	Purposefully sampled parents from neonatal nursery and kangaroo care ward at a tertiary maternity hospital.	4	Good
Lian 2020	To explore coping strategies of fathers of very low birth weight infants in NICU	Singapore (high)	Feb - Nov 2016	Qualitative interviews (conducted in hospital whilst infant was admitted). Thematic content analysis.	Neonatal unit	Convenience sampling in level III NICU; father approached after 72+ hours stay by member of clinical staff, then contacted by research team.	3	Good
Liu 2019	To explore support for mothers and fathers in single-familiy rooms of a NICU	Canada (high)	July 2017-May 2018	Qualitative data collected through diary voice app (for 48 hour period). Thematic content analysis.	Neonatal unit	Convenience sampling from a level III NICU; identified by NICU nurses who assited with recruitment.	4	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Lomotey 2020	To describe the lived experiences of mothers with preterm infants at a Mother and Baby Unit of a tertiary hospital.	Ghana (lower-middle)	Not reported	Qualitative interviews (conducted in hospital whilst infant was admited). Thematic analysis.	Neonatal unit	Purposive sampling on the preterm unit; mothers recruited by researchers.	4	Good
Lorié 2021	Toi explore parents' needs and perceived gaps concerning communication with healthcare professionals during their preterm infants'admission to NICU	The netherlands (high)	April - May 2020	Qualitative interviews (conducted using online video conferencing tool). Thematic analysis.	Neonatal unit	Assisted by 'Kleine Kanjers' support network through online announcement; parents consecutively recruited based on order of registration	4	Good
Lundqvist 2019	To present parents' lived experiences of having a preterm infant cared for at the neonatal unit until discharge from hospital-based neonatal home care.	Sweden (high)	Not reported	Qualitative interviews (conducted at the family home). Phenomenological analysis.	Neonatal unit & community	Recruited by three nurses in a level IIb NICU; 19 couples interviewed as part of a broader study, and the 6 couples providing, the richest narrative included in this analysis.	3	Good
Mihae 2021	To clarify and define the concept of nursing support as perceived by mothers of preterm infants.	South Korea (high)	Nov 2017-March 2018	Qualitative interviews (location not reported). Thematic analysis.	Neonatal unit	First participant enrolled by nurse at NICU, then snowball sampling.	4	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Ncube 2016	To explore and describe the lived experiences of mothers with regard to the care of their hospitalised preterm infants, in a NICU where mothers had restricted interaction with their preterm infants.	Botswana (upper-middle)	Dec 2010-Jan 2011	Qualitative interviews (conducted in hospitals whilst infant was admitted). Thematic analysis.	Neonatal unit	Purposive sampling from a NICU in a referral hospital; recruited by duty nurse who informed mothers of study.	4	Good
Neu 2020	To compare mothers' experiences in NICUs where family-centred care is the standard of care and to compare these with the experiences of mothers two decades ago.	USA (high)	Not reported	Qualitative interviews (coducted in hospitals whilst infant was admitted). Thematic analysis.	Neonatal unit	Purposive sampling from two NICUs in teaching hospitals; no further details reported.	4	Good
Norén 2018	To describe mothers' experiences of providing their preterm infants with Kangaroo Mother Care	Sweden (high)	2009	Qualitative interviews (conducted at the family home). Content analysis.	Neonatal unit & community	Consecutively recruited from two level III NICUs; no further detais reported.	4	Good
Nyondo-Mipando 2020	To explore the experiences of caregivers in the implementation of Kangaroo Mother Care.	Malawi (low)	April - June 2019	Qualitative interviews and participant observation (in hospiutal whilst infant was admited). Thematic analysis.	KMC ward	Purposive sampling, recruited by researchers supported by nursing officers in four hospitals (one tertiaru, three secondary)	3	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Olsson 2017	To describe fathers' experiences of skin-to-skin contact with their premature infant.	Sweden (high)	Jan 2014-June 2015	Qualitative interviews (conducted in hospital [n = 19], or family home [n = 1]). Thematic content analysis.	Neonatal unit	Purposeful sample by designated nurses in the two neonatal units (one country, one university) to achieve maximum variation in demographics.	4	Good
Orapiriyakul 2007	To explore how mothers in Thailand develop maternal attachment to infants born preterm and requiring NICU hospitalisation.	Thailand (upper-middle)	June 2005-Aug 2006	Qualitative interviews (location not reported) and participant observation (in NICU). Constant comparative analysis.	Neonatal unit	Three participants purposively sampled in two NICUs (one public university, one provincial hospital), then subsequent theoretical sampling.	3	Good
Petty 2018	To gain insight into the post-discharge experiences of parents in relation to the adequacy of preparation for caring for extremely premature infants at home.	UK (high)	Sept-Nov 2017	Qualitative interviews (conducted at the family home). Constant comparative analysis.	Discharge from NICU & community	Purposive sampling via the coordinator of an NHS trust-based parent support group.	4	Good
Petty 2019b (2 papers)	To explore the narratives of parents to enable practitioners to understand what it is like to live through a period of neonatal care with their premature infant.	UK (high)	Not reported	Qualitative interviews (conducted at the family home or a private location). Thematic analysis.	Neonatal unit, discharge from NICU & community	Purposive sampling; volunteers were requested through a key gatekeeper linked to a UK parent support charity who disseminated the recruitment call nationally using their established email contact database.	4	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Premji 2017	To explore mothers' experiences of caring for their late preterm infants in the community.	Canada (high)	April 2013-June 2014	Qualitative interviews (conducted at the family home or a private location). Interpretative thematic analysis.	Community	Multistage purposeful sampling to achieve rich narratives and diversity from four hospitals in Calgary; 50 USD grocery gift card incentive.	3	Good
Rossman 2011	To describe the experiences of mothers of VLBW infants who received lactation care from certified breastfeeding peer counsellors with special preparation for NICU care.	USA (high)	Oct 2008-Mar 2009	Qualitative interviews (conducted in hospital whilst infant was admitted). Thematic content analysis.	Neonatal unit	Convenience sampling, approached by NICU practitioner at a tertiary care NICU.	3	Good
Russell 2014 (2 papers; also Sawyer 2013)	To explore parent's views and experiences of the care for their very premature infant on NICU (Russell 2014). To explore parents' experiences and satisfaction with care during very preterm birth and to identify domains associated with positive and negative experiences of care (Sawyer 2013)	UK (high)	June - Nov 2011	Qualitative interviews (conducted in hospital or in the family home). Inductive thematic analysis.	Neonatal unit	Recruited from three tertiary care centres in England using posters in NICU or posted/personally-given letters; parents returned a card if they wanted to participate.	4	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Skene 2012	To explore how parents interact with their infants and nurses regarding the provision of comfort care in a NICU.	UK (high)	Jan - Nov 2008	Focussed ethnography, with participant observations and qualitative interviews (in NICU). Inductive thematic analysis.	Neonatal unit	Approached by researchers in a regional NICU	5	Good
Treherne 2017	To discover parents' perceptions of closeness to and separation from their preterm infants in the NICU.	Canada (high)	Feb 2015-Jan 2006	Qualitative data collected through diary voice app (for 24 hours). Thematic content analysis.	Neonatal unit	Purposive sampling in an urban level III NICU, with parents approached by NICU staff.	4	Good
Unsworth 2021	To explore caregiver experiences and healthcare provider perspectives of accessing healthcare for low birth weight infants in rural Kenya.	Kenya (lowe-middle)	June 2019	Qualitative interviews (conducted within the research area of the hospital). Thematic analysis	Community	Convenience sampling from neonatal and postnatal ward registers at a county hospital or those known to community health volunteers; contacted by telephone or home visits.	4	Good
Veronez 2017	To describe the maternal care process mediated by nurses during the period of hospitalisation and discharge of premature infants.	Brazil (upper-middle)	Oct-Dec 2011	Daily journal written by mothers. Thematic content analysis.	Neonatal unit	Recruited from neonatal units by researcher who was a member of nursing staff.	3	Good

Author/ Date	Aim of study (as reported in the papers)	Country (Income)*	Data collection dates	Methods	Healthcare setting of interest	Recruitment method	Data richness score	CASP rating
Villeneuve 2018	To identify outcomes that were important to families of children requiring neonatal care.	UK (high)	2016-2017	Qualitative interviews (conducted at a university, in the family home, or in a children's centre). Thematic analysis.	Neonatal unit	Participants purposively sampled from: list held by neonatal support groups (BLISS, SNUG); conference on neonatal services; families known to NICU at Royal Devon and Exeter NHS Trust.	5	Good
Wernet 2015	To analyse the maternal experience in a neonatal intensive care unit, focusing on relations of recognition.	Brazil (upper-middle)	May - August 2013	Qualitative interviews (location not reported). Thematic analysis.	Neonatal unit	Mothers recruited if preterm neonates had left the regional NICU less than one month prior to the interview; no further detail given on recruitment.	4	Good
Yu 2020	To explore Chinese parents' experiences and expectations of having preterm infants in a Chinese NICU.	China (upper-middle)	Jan - May 2018	Qualitative interviews (conducted in hospital). Thematic analysis.	Neonatal unit	Purposively sampled by first author from a NICU in a tertiary hospital.	3	Good

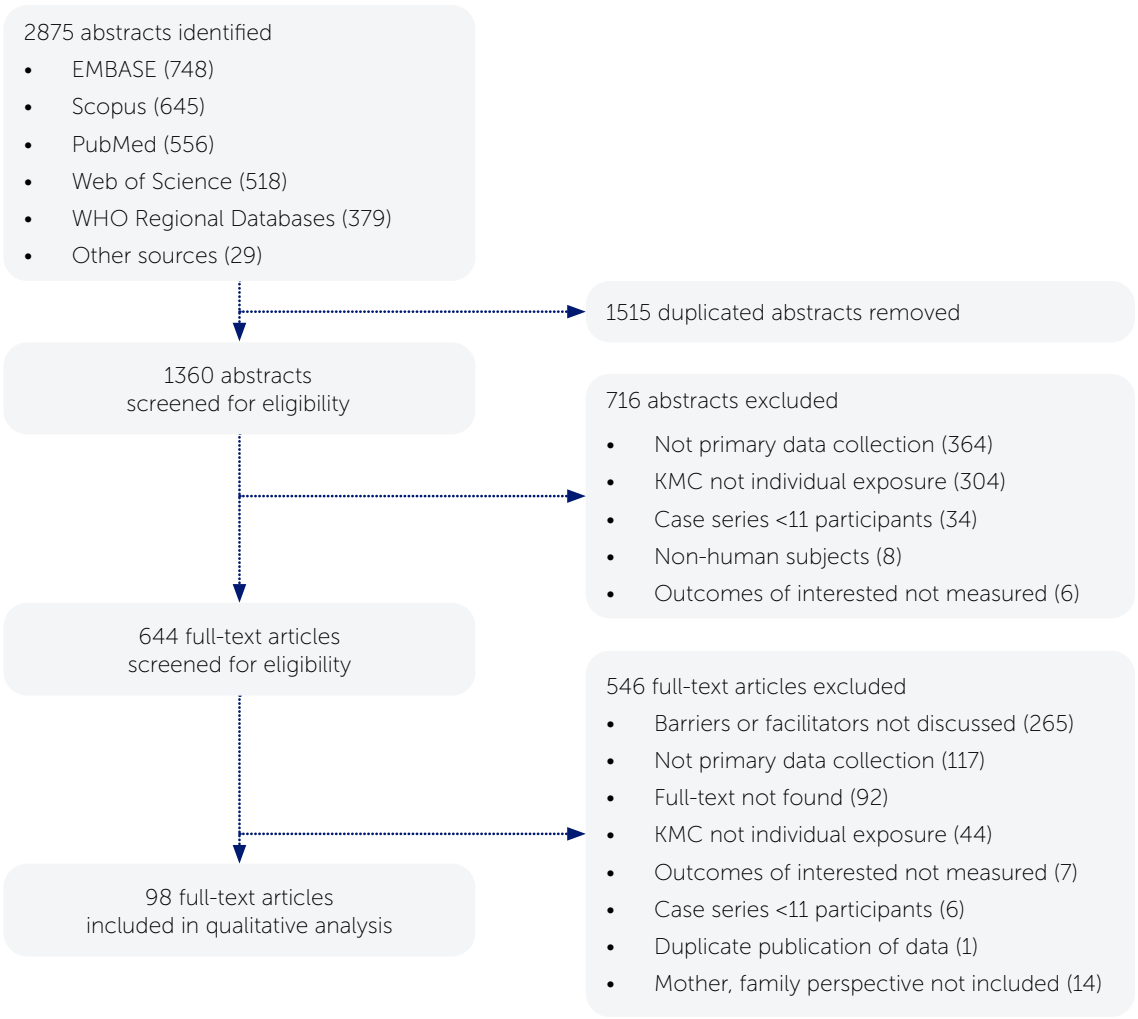
* According to the World Bank's income classification 2021-2022 (https://datatopics.worldbank.org/world-development-indicators/the-world-by-income-and-region.html)

Abbreviations: CASP=Critical Appraisal Skills Programme; NICU=Neonatal Intensive Care Unit; NHS=National Health Service; SCBU=Special Care Baby Unit; VLBW=very low birthweight

Fuente: lisa Hurt, David Odd, Mala Mann, Hannah Beetham, Emma Dorgeat, Thomas CW Isaac, *et al*. What matters to families about the healthcare of preterm or low birth weight infants: A qualitative evidence synthesis | medRxiv [Internet]. 2022 [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.06.22.22276770v1.full

Revisión sistemática: Perspectivas de los cuidadores Barreras y facilitadores de la adopción del método madre canguro en el sistema de salud.

Diagrama PRISMA



Fuente: Smith ER, Bergelson I, Constantian S, Valsangkar B, Chan GJ. Barriers and enablers of health system adoption of kangaroo mother care: a systematic review of caregiver perspectives. BMC Pediatr. 25 de enero de 2017;17:35

Características de los estudios incluido.

Tabla. Características de los estudios incluidos barreras y facilitadores (n=98)

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Bergh	2014	Implementing facility-based kangaroo mother care services: lessons from a multi-country study in Africa	Malawi, Mali, Rwanda, and Uganda	Urban	Facility evaluation, Focus group/interview	39 facilities	N/A
Morelius	2015	Neonatal nurses' beliefs about almost continuous parent-infant skin-to-skin contact in neonatal intensive care	Sweden	Urban	Survey	129 nurses	All newborns
Nahidi	2014	Opinios of the midwives about enabling factors of skin-to-skin contact immediately after birth: A descriptive study	Iran	Urban	Questionnaire	292 midwives	N/A
Zwedberg	2015	Midwives' experiences with mother-infant skin-to-skin contact after a caesarean section: 'fighting an uphill battle'	Sweden	Urban	Focus group/interview	8 midwives	N/A
Abul-Fadl	2012	Evaluation of mothers' knowledge, attitudes, and practice towards the ten steps to successful breastfeeding in Egypt	Egypt	Mixed	Pop based surveillance, facily evaluation	1052 Mothers	All ages
Alves	2007	Early weaning in premature babies participants of the Kangaroo Mother Care	Brazil	Mixed	Chart review, Focus group/interview	33 Dyads	Premature; N/A cutoff

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Aráujo	2010	Mother Kangaroo Method: an investigation about the domestic practice	Brazil	Urban	Focus group/interview	30 Parents	Premature, ≥ 2000 g
Arivabene	2010	Kangaroo mother method: Mothers' experiences and contributions to nursing	Brazil	Urban	Focus group/interview	13 Mothers	N/A
Bazzano	2012	Introducing home based skin-to-skin care for low birth weight newborns: a pilot approach to education and counseling in Ghana	Ghana	Rural	Focus group/interview	9 Mother, 23 HCWs	LBW; N/A cutoff
Bergh	2008	Scaling up kangaroo mother care in South Africa: ´on-site´ versus ´off-site´ educational facilitation	South Africa	Mixed	RCT	36 Facilities	N/A
Bergh	2012	Progress in the implementation of kangaroo mother care in 10 hospitals in Indonesia	Indonesia	Urban	Facility evaluation	10 Facilities	N/A
Bergh	2012	Translating research findings into practice-the implementation of kangaroo mother care Ghana	Ghana	N/A	Pop based surveillance, facility evaluation	38 Facilities	N/A
Bergh	2013	Progress with the implementation of kangaroo mother care in four regions in Ghana	Ghana	N/A	Facility evaluation	38 Facilities	N/A
Bergh	2007	Retrospective Evaluation of Kangaroo Mother Care Practices in Malawian Hospitals	Malawi, South Africa	N/A	Facility evaluation	6 Facilities	N/A

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Bergh	2009	Scaling up Kangaroo Mother Care in Ghana	Ghana	N/A	Facility evaluation	4 Regions (out of 10)	N/A
Bergh	2012	Evaluation of Kangaroo Mother Care Services in Malawi	Malawi	N/A	Facility evaluation	14 Facilities	N/A
Bergh	2012	Evaluation of Kangaroo Mother Care Services in Mali	Mali	N/A	Facility evaluation	7 Facilities	N/A
Bergh	2012	Evaluation of Kangaroo Mother Care Services in Rwanda	Rwanda	N/A	Facility evaluation	7 Facilities	N/A
Bergh	2012	Evaluation of Kangaroo Mother Care Services in Uganda	Uganda	N/A	Facility evaluation	11 Facilities	N/A
Blencowe	2005	Setting up Kangaroo Mother Care at Queen Elizabeth Hospital, Blantyre-A practical approach	Malawi	Urban	Facility evaluation	1 Facility	< 2000 g
Blencowe	2009	Safety, effectiveness and barriers to follow-up using an ´early discharge´ Kangaroo Care policy in a resource poor setting	Malawi	Urban	Prospective cohort	272 Newborns	< 2000 g
Blomqvist	2011	Swedish mothers' experience of continuous Kangaroo Mother Care	Sweden	Urban	Focus group/interview	23 Dyads	All ages
Blomqvist	2013	Provision of Kangaroo Mother Care: supportive factors and breastfeeding	Sweden	N/A	Focus group/interview	76 Mother, 74 Fathers	28-33 weeks, 740-2920 g
Boo	2007	Short duration of skin-to-skin contact: Effects on growth and breastfeeding	Malaysia	Urban	RCT	126 Dyads	< 1501 g

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Brimdyr	2012	A realistic Evaluation of Two Training Programs on Impremented Skin-to-Skin as a Standard of Care	Egypt	N/A	Focus group/interview	40 Nurses and HCWs	N/A
Calais	2010	Skin-to.skin contact of full term infants: an explorative study of promoting and hindering factors in two Nordic childbirth settings	Sweden, Norway	Urban	Focus group/interview	117 Mother, 107 Fathers	Full term
Castiblanco López	2011	Vision of mothers in care of premature babies at home	Colombia	Urban	Focus group/interview	8 Mothers	< 36 weeks, 2320 g
Charpak	2006	Resistance to implementing Kangaroo Mother Care in developing countries, and proposed solutions	15 developing countries	Mixed	Focus group/interview	17 KMC co-ordinators, 15 Facilities	N/A
Chia	2006	The attitudes and practices of neonatal nurses in the use of kangaroo care	Australia	Urban	Focus group/interview	34 Nurses	N/A
Chisenga	2015	Kangaroo Mother Care: A review of mothers' experiences at Bwaila hospital and Zomba Central hospital (Malawi)	Malawi	Urban	Focus group/interview	113 mothers	N/A
Colameo	2006	Kangaroo Mother Care in public hospitals in the State of Sao Paulo, Brazil: an analysis of the implementation process	Brazil	Mixed	Cross sectional	28 Facilities	LBW; N/A cutoff
Cooper	2014	Close to me: enhancing kangaroo care practice for NICU staff and parents	USA	Mixed	Pre-post	48 nurses and 101 parents	N/A

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Crenshaw	2012	Use a video-ethnographic intervention (PRESESS Inmmersion Method) to improve skin-to-skin care and breastfeeding rates	USA	N/A	Descriptive	261 Dyads	Full term
Dalal	2014	A cross-sectional study on knowledge and attitude regarding kangaroo mother care practice among health care providers in Ahmedabad district	India	Mixed	Cross sectional	145 HCPs	N/A
Dalbye	2011	Mothers' experiences of skin-to-skin care of healthy full-term newborns-A phenomenology study	Sweden, Norway	Urban	Focus group/interview	20 Mothers	Full term
Darmstadt	2006	Introduction of community-based skin-to-skin care in rural Uttar Pradesh, India	India	Rural	Intervention	2063 Mothers	All Ages
Duarte	2001	Kangaroo mother care: experience report	Brazil	Urban	Focus group/interview	1 Mother	Premature; N/A cutoff
Eichel	2001	Kangaroo care: Expanding out practice to critically ill neonates	USA	Urban	Facility evaluation	1 Facility	N/A
Engler	2002	Kangaroo care: national survey of practice, knowledge, barriers, and perceptions	USA	Mixed	Facility evaluation	537 Facilities	N/A
Ferrarello	2014	Barriers to skin-to-skin care during the postpartum stay	USA	Urban	Focus group/interview	15 Mother, 14 Nurses	N/A

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Flynn	2010	Neonatal nurses' knowledge and beliefs regarding kangaroo care with preterm infants in an Irish neonatal unit	Ireland	Urban	Focus group/interview	62 HCWs	N/A
Furlan	2003	Perception of parents in experiencing the kangaroo mother method	Brazil	Urban	Focus group/interview	10 Parents	Premature; N/A cutoff
Gontijo	2010	Evaluation of implementation of humanized care to low weight newborns: the Kangaroo Method	Brazil	Mixed	Facility evaluation	293 Facilities	N/A
Gonya	2013	Factors associated with maternal visitation and participation in skin-to-skin care in all referral level IIIc NICU	USA	Urban	Focus group/interview	31 Mothers	< 27 weeks
Haxton	2012	Impremented skin-to-skin contact at birth using the Iowa model: applying evidence to practice	USA	Urban	Intervention, qualitative	30 Mothers	All ages
Heinemann	2013	Factors affecting parents' presence with their extremely preterm infants in a neonatal intensive care room	Sweden	N/A	Focus group/interview	7 Mother, 6 Fathers	< 27 weeks
Hendricks-Munoz	2013	Materna and Neonatal Nurse Perceived Value of Kangaroo Mother Care and Maternal Care Partnership in the Neonatal Intensive Care Unit	USA	Urban	Focus group/interview	143 Mother, 42 HCWs	< 34 weeks

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Hendricks-Munoz	2014	A Neonatal Nurse Training Program in Kangaroo Mother Care (KMC) Decreases Barriers to KMC Utilization in the NICU	USA	Urban	Prospective cohort	30 Nurses	N/A
Hennig	2006	Health professional's knowledge and practices about KMC	Brazil	Mixed	Cross sectional	148 Doctors and Nurses, 11 Facilities	LBW: N/A cutoff
Higman	2015	Assessing clinicians' knowledge and confidence to perform kangaroo care and positive touch in a tertiary neonatal unit in England using the Neonatal Unit Clinician Assessment Tool (NUCAT)	England	Urban	Focus group/interview		N/A
Hill	2010	Keeping newborns warm: beliefs, practices, and portential for behavior change in rural Ghana	Ghana	Mixed	Focus group/interview		All ages
Hunter	2014	Newborn care practices in rural Bangladesh: implications for the adaptation of kangaroo mother care for community-based interventions	Bangladesh	Rural	Focus group/interview		N/A
Ibe	2004	A comparison of kangaroo mother care and conventional incubator care for thermal regulation of infants < 2000 g in Nigeria using continuous ambulatory temperature monitoring	Nigeria	Urban	Crossover		1200-1999 g

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Johnson	2007	Factors influencing implementation of kangaroo holding in a Special Care Nursery	USA	Peri-urban/ Slum	Focus group/interview	17 Nurses	N/A
Johnston	2011	Parental vs. maternal kangaroo care for procedural pain in preterm neonates: a randomized crossover trial	Canada	N/A	RCT crossover	62 Newborns	28-36 weeks
Kambarami	2002	Caregivers' perceptions and experience of ´kangaroo care´in a developing country	Zimbabwe	Urban	Focus group/interview	40-48 Mothers (4 focus groups with 10-12 participants per group)	LBW: N/A cutoff
Keshavars	2010	Effects of kangaroo contact on some physiologial parameters in term neonates and pain score in mothers with cesarean section	Iran	Urban	RCT	160 Dyads	Full term
Kymre	2013	Balancing preterm infants' developmental needs with parents' readiness for skin-to-skin care: A phenomenological study	Sweden, Norway, Denmark	N/A	Focus group/interview	18 Nurses	N/A
Lee	2012	Clinician perspectives on barriers to and opportunities for skin-to-skin contact for premature infants in neonatal intensive care units	USA	Mixed	Focus group/interview	69 HCPs, 11 Facilities	N/A
Legault M	1995	Comparison of kangaroo and traditional methods of removing preterm infants from incubators	Canada	Urban	RCT, pre-post, cross over	61 Dyads	Premature: N/A cutoff 1000-1800 g

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Lemmen	2013	Kangaroo care in a neonatal context: parents' experiences of information and communication of nurse-parents	Sweden	N/A	Focus group/interview	12 Families	24-35 weeks
Leonard	2008	Parents' Lived Experience of Providing Kangaroo Care to their Preterm Infants	South Africa	Urban	Focus group/interview	6 Parents	Premature: N/A cutoff
Lincetto	1998	Impact of season and discharge weight on complications and growth of Kangaroo Mother Care treated low birth weight infants in Mozambique	Mozambique	Urban	Prospective cohort	246 Newborns	< 2000 g
Maastrup	2012	Breastfeeding Support in Neonatal Intensive Care: A National Survey	Denmark	N/A	Facility evaluation	19 Facilities	N/A
Mallet	2007	[Skin to skin contact in neonatal care: knowledge and expectations of health professionals in 2 neonatal intensive care units]	France	N/A	Focus group/interview	121 Doctors and paramedical staff	N/A
Martins	2008	Living in the other side of kangaroo method: the mother's experience	Brazil	Urban	Focus group/interview	5 Mothers	N/A
McMaster	2000	Kangaroo care in Port Moresby, Papua New Guinea	Papua New Guinea	Urban	Chart review, facility evaluation	109 Newborns	< 1500 g
Moreira	2009	Kangaroo mother program and the relationship mother-baby: qualitative research in a public maternity of Betim city.	Brazil	Urban	Focus group/interview	8 Mothers	30-32 weeks, < 2000,

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Namazzi	2015	Strenghthening health facilities for maternal and newborn care: experiences from rural eastern Uganda	Uganda	Rural	RCT	20 health facilities	All newborns
Neu	1999	Parents' perception of skin-to-skin care with their preterm infants requiring assisted ventilation	N/A	Urban	Focus group/interview	8 Mothers, 1 Father	Premature; N/A cutoff
Nguah	2011	Perception and practice of Kangaroo Mother Care after discharge from hospital in Kumasi, Ghana: a longitudinal study	Ghana	Urban	Prospective cohort	195 Dyads	1000-2000 g
Niela-Vilen	2013	Early physical contact between a mother and her NICU-infant in two university hospitals in Finland	Finland	Urban	Prospective cohort, qualitative	170 Mothers, 381 Staff	All NICU newborns
Nyqvist	2008	Application of the baby friendly hospital initiative to neonatal care: suggestions by Swedish mothers of very preterm infants	Sweden	N/A	Focus group/interview	13 Mothers	< 32 weeks
Parmar	2009	Experience with Kangaroo mother care in a neonatal intensive care unit (NICU) in Chandigarh, India	India	Urban	Retrospective cohort	135 Newbors	26-27 weeks, 550-2500 g
Priya	2004	Kangaroo care for low birth weight babies	India	N/A	Crossover	30Dyads	LBW; N/A cutoff
Quasem	2003	Adaptation of kangaroo mother care for community-based application	Bangladesh	Urban	Focus group/interview	35 Mothers	All ages
Ramanathan	2001	Kangaroo Mother Care in very low birth weight infants	India	N/A	RCT	28 Newborns	< 1500 g

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Roller	2005	Getting to know you: mothers' experiences of kangaroo care	USA	N/A	Focus group/interview	10 Mothers	32-37 weeks
Sá	2010	Interpersonal relationships between professionals and mothers of premature from Kangaroo-Unit	Brazil	Urban	Focus group/interview	10 Mothers, 7 HCPs	Premature; N/A cutoff
Sacks	2013	Neonatal care in the home in northern rural Honduras: a qualitative study of the role of traditional birth attendants	Honduras	Rural	Focus group/interview	48-72 TBAs (6 focus groups with 8-12 participants per group)	N/A
Santos	2013	Maternal perception of the skin to skin contact with premature infants through the kangaroo position	Brazil	Urban	Focus group/interview	12 Mothers	Premature, LBW; N/A cutoff
Shamba	2014	Thermal care for newborn babies in rural southern Tanzania: a mixed-method study of barriers, facilitators and potentialo for behaviour change	Tanzania	Mixed	Focus group/interview	57 mothers and 14 TBAs	N/A
Silva	2008	Perceptions and neonatal care behavior of women in a Kangaroo-mother Care Program	Brazil	Urban	Focus group/interview	5 Dyads	Premature: N/A cutoff, < 1000-1550 g

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Silva	2014	Conhecimento de técnicos de enfermagem sobre o método canguru na unidade neonatal; Nursing technicians? knowledge of the Kangaroo-Mother Care method in the neonatal unit; Conocimiento de técnicos de enfermería sobre el método Canguro en la unidad neonatal	Brazil	Urban	Focus group/interview	20 Nursing technicians	N/A
Sinha	2014	Newborn care practices and home-based postnatal newborn care programme-Mewat, Haryana, India, 2013	India	Rural	Focus group/interview	320 mothers, 61 Accredited Social Health Activists, 19 homevisits	N/A
Sloan	2008	Community-based Kangaroo mother care to prevent neonatal and infant mortality: a randomized, controlled cluster trial	Bangladesh	Rural	Cluster RCT	39 888 Mothers	All ages
Solomons	2012	Knowledge and attitudes of nursing staff and mothers towards kangaroo mother care in the eastern sub-district of Cape Town	South Africa	Urban	Cross sectional	30 Mothers, 15 Nurses	< 2500 g
Stikes	2013	Applying the plan-do-study-act model to increase the use of kangaroo care	USA	Urban	Focus group/interview	56 Nurses	N/A

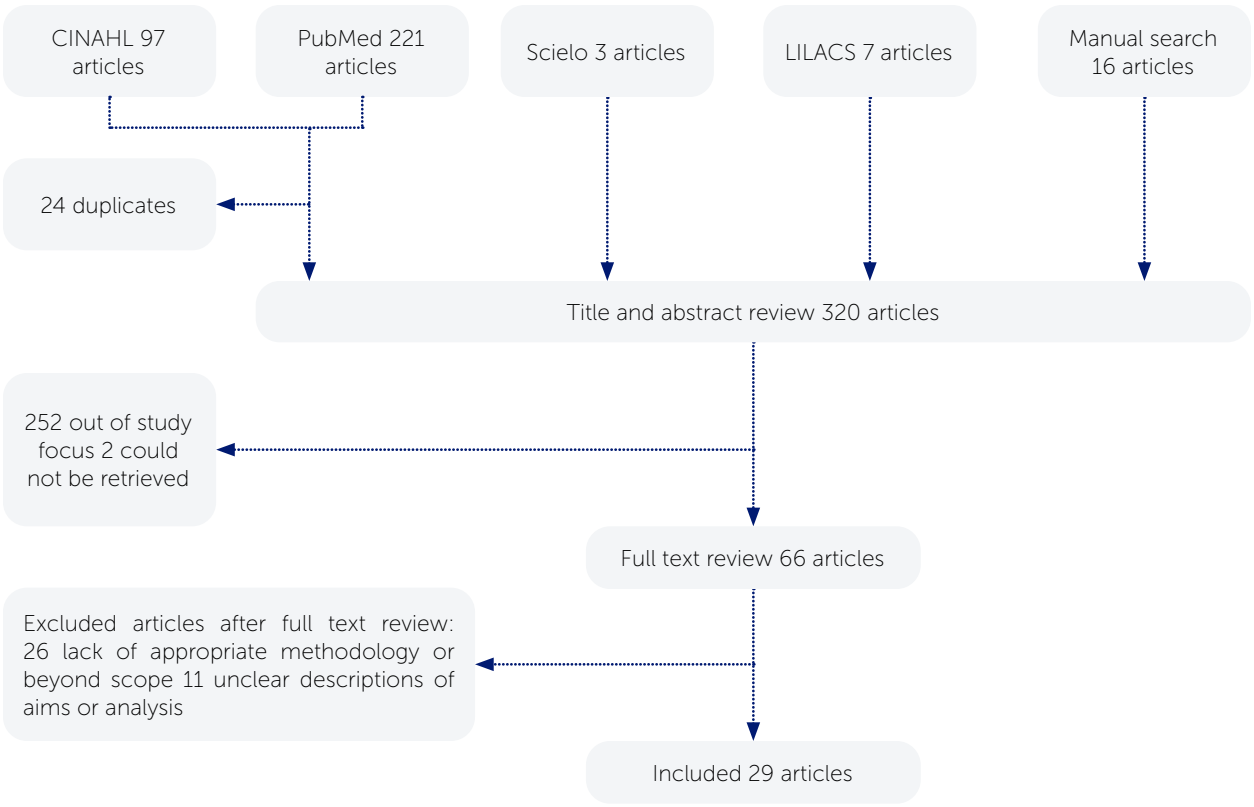
Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Strand	2014	Kangaroo mother care in the neonatal intensive care unit: staff attitudes and beliefs and opportunities for parents	Sweden	N/A	Facility evaluation	126 Staff	N/A
Tessier	1998	Kangaroo mother care and the bonding hypothesis	Colombia	Urban	RCT	488 Newborns	< 2001 g
Toma	2003	Kangaroo Mother Care: the role of health care services and family networks in a successful program	Brazil	Urban	Focus group/interview	14 Mothers, 7 Fathers	Premature: N/A cutoff, 1150-2300 g
Toma	2007	Maternal perception of low birth weight babies before and following the implementation of the Kangaroo Mother Care in a public hospital, in the city of São Paulo, Brazil	Brazil	Urban	Focus group/interview	41 Mothers	< 2000 g
Undefined author: Save the Children	2011	Scaling Up Kangaroo Mother Care, Report of Country Survey Findings	Ethiopia, Malawi, Mali, Mozambique, Nigeria, Tanzania, Uganda, Bolivia, Indonesia, Nepal, Vietnam	N/A	Facility evaluation	12 Countries	N/A
Vesel	2013	Promoting skin-to-skin care for low birth weight babies: findings form the Ghana Newhints cluster-randomized trial	Ghana	Rural	Cluster RCT	98 Zones	All ages

Autho	Year	Title	Country	Rural or Urban	Study design	Sample size	Newborn Description
Waiswa	2010	´I never thought that this baby would survive; I thought that it would die any time´: perceptions and care for preterm babies in eastern Uganda	Uganda	Rural	Focus group/interview	30 HCW and mothers, 16 Facilities	Premature; N/A cutoff
Waiswa	2015	Effect of the Uganda Newborn Study on care-seeking and care practices: a cluster-randomized controlled trial	Uganda	Rural	Cluster RCT	395 Women	All newborns
Wobi	2010	Report on the Kangaroo Mother Care Project at Komfo Anokye Teaching Hospital in Kumasi, Ghana	Ghana	Urban	Facility evaluation	2 Facilities	N/A
Zhang	2014	Evidence utilization project: implementation of kangaroo care at neonatal ICU	Singapore	Urban	Facility evaluation	1 ICU	< 34 week; < 1500 g

Fuente: Smith ER, Bergelson I, Constantian S, Valsangkar B, Chan GJ. Barriers and enablers of health system adoption of kangaroo mother care: a systematic review of caregiver perspectives. BMC Pediatr. 25 de enero de 2017;17:35

Metaasíntesis cualitativo: Experiencias de los padres al brindar cuidado piel a piel a su bebé recién nacido*Parte 2

Diagrama de flujo del proceso de búsqueda e inclusión de los estudios



Fuente: Anderzén-Carlsson A, Lamy ZC, Tingvall M, Eriksson M. Parental experiences of providing skin-to-skin care to their newborn infant—Part 2: A qualitative meta-synthesis. Int J Qual Stud Health Well-Being. 13 de octubre de 2014;9:10.3402/qhw.v9.24907.

Tabla. Características de los estudios incluidos

Author, year of publication, country of study	Aim of the study	Design, data collection, and analysis	Population studied (P) Exposure to SSC (E)	Mayor findings
Affonso *et al.*, 1989, Sweden	To identify and compare themes based on the reactions of two groups of mothers, using a cognitive adaptation framework.	Exploratory, descriptive design. Individual semi-structured reviews on the unit during and after the infant's care. Deductive content analysis using the attachment framework.	P: Sub-group of 33 healthy mothers, mean age 26,5 y (16-37 y). Total study: 66 mothers providing or not providing SSC. 33 infants, mean GA 31,1 w (26-28 w). E: When taken out of the incubator, the infants were healthy, stable, and between 1 and 30 d.	According to the framework of the cognitive adaptation theory, the mothers searched for meaning and described a sense of mastery as well as self-enhancement.
Affonso *et al.*, 1993, USA	To explore the effects of KMC on mothers' reactions	Individual semi-structured interviews. Deductive content analysis using the attachment framework.	P:6 mothers (26-38 y). Infants GA 26-30 w, BW 765-1530 g in a NICU, Inclussion at 9-64 d. E: Minimum SSC 4 h/d, 6 d/w during 3 consecutive w.	SSC via the KMC method facilitates psychological healing and regaining the mothering role in an intensive care nursery.
Arivabene & Tyrrell, 2010, Brazil	To describe the mother´s experiences of KMC, analyse them in the light of KMC principles and discuss the mothers' contributions based on the meanings of their experiences of KMC and thus implications for nursing practice.	Focus groups	P: 13 mothers (18-40 y) with low socioeconomic status in a NICU. No data on infants provided.	Increased bonding between mother and baby, reduction of the infant's separation from the family, increased competence and confidence on the part of the parents even before discharge, improve relationship between the mother and the rest of the family, within the family, and with the team taking care of the baby.
Blomqvist & Nyqvist, 2010, sweden	To investigate mothers' experiences of KMC.	Retrospective survey. Content analysis.	P: 10 mothers answered the open-ended questions. E: The total eligible group of 23 infants GA 35,5 w, BW 2535 g, no data for the analysed subgroup.	The mothers' experiences were predominantly positive. Negative comments concerned lack of information. Some mothers perceived the care during the night as exhausting.

Author, year of publication, country of study	Aim of the study	Design, data collection, and analysis	Population studied (P) Exposure to SSC (E)	Mayor findings
Blomqvist *et at.*, 2012, sweden	To descrive fathers' experiences of providing their preterm infatns with KMC.	Semi-structured interviews. Content analysis.	P: 7 first-time father started day 1-5, between 211 and 478 min/d.	The fathers' opportunity for being close to their infants facilitated attainment of ther paternal role. They were active agents in their infants' care. the physical environment and conflicting staff statements influenced their experience.
Blomqvist *et at.*, 2013, sweden	To identify factors that parents of preterm infants perceived as supportive factors of barriers for their performance of KMC.	Retrospective survey. Content analysis.	P: 76 mothers, 74 fathers. Preterm infants GA 31,8 (28,4-33,9)w, BW 1781 (740-2920) g. E: The NICUs facilitated and encourage KMC up to 24 h/d but no information on the included infants exporsure to KMC is provided.	Four categories were identified regarding support and barriers for parents' performance of KMC: parent-related factors, time infant-related factors, and the NICU and home environment. The hospital staff and environment were described by the parents as both supportive and barriers for their application of KMC.
Braga *et al.*, 2008, Brazil	To investigate perceptions and experiences of mothers of premature babies who breastfed exclusively form the 4th to the 6th month of life.	Individual open-ended interviews. Phenomenology.	P: 8 mothers aged 17-38 y. Infants GA < 37 w, BW 1800-2500 g.	KMC is regarded as one of the factors that facilitate breastfeeding. One criterion is that the mother really wants to participate and has time, as the health care team must never impose the technique.
Byaruhanga *et al.*, 2008, Uganda	To explore the perceptions of SSC among post-delivery mothers in order to identify factors that could influence the acceptability of this method.	Focus group discussions. Latent content analysis.	P: Sub-group of 30 mothers form another study, mean age 25 y, 18 miltipara. Full-term infants. E: SSC after post-delivery bathing.	Acceptability of health prectices influenced by knowledge and sensation. Pregnant women's choices dependent on social, cultural, and economic factors.

Author, year of publication, country of study	Aim of the study	Design, data collection, and analysis	Population studied (P) Exposure to SSC (E)	Mayor findings
Caetano *et al.*, 2005, Brazil	to understand family dynamics and transformation as a result of KMC.	Grounder theory. Interviews with open questions	P: 18 mothers in a KMC unit, mean age 27,2 y. Infants mean GA 29,2 w, mean BW 1195 g. E: 6-45 d in a KMC unit with KMC all the time (no cots in unit).	The lived experience consists of one central category: Weighing the risks and benefits between stayin with the child in the kangaroo method or with the family, including three phenomena: 1) unexpected evolution and outcome in pregnancy, 2) coping with the prematurity of the child, 3) living with the decision and the experience together with the child.
Campos *et al.*, 2008, Brazil	To explore the mothers' perceptions of KMC.	Descriptive study with qualitative approach. Semi-structured interviews.	P: 13 mothers (19-39 y) in a KMC unit. No data on infants provided.	Strengthening of the bond between mother and newborn. Mothers recognize and appreciate the physical benefits for the infant and the opportunity to learn how to take care of a premature baby.
Dalbye *et al.*, 2011, Norway, Sweden	To explore experiences of SSC in healthy mothers of healthy, full-term infants in the first days after birth.	Interviews. Phenomenology.	P: 3 primiparous and 7 multiparous women, age 24-37 y. Healthy full-term infants. E: First 2 h after delivery plus "as much as possible" first 24 h.	The SSC started a positive spiral. A mutual interaction developed which acted as a generator releasing energy to the mother. Happiness, peace and satisfaction were expressed by the newborns.
Duarte & de Sena, 2004, Brazil	To capture the mothers' understanding of KMC and reveal the contradictions between the reality and their perceptions of the availability required to provide this care.	Descriptive exploratory qualitative study, guided by the dialectical method.	P: 15 mothers in a KMC unit. No data on infants provided.	KMC is an opportunity to recover the disbanded unit, favouring transition from a pregnant woman to a mother. KMC is a form of process that involves women's bodies and emotions, strengthens their bond with the infant, and is perceived as rewarding.

Author, year of publication, country of study	Aim of the study	Design, data collection, and analysis	Population studied (P) Exposure to SSC (E)	Mayor findings
Eleutério *et al.*, 2008, Brazil	To explore the perceptions of mothers who experienced KMC during hospitalization in the KMC infirmary.	Semi-structured interviews. Content analysis.	P: 9 mothers in a KMC unit. No data on infants provided.	Four themes: 1) knowledge, 2) care, 3) receptivity, 4) caress. The mothers considered the Kangaroo method an opportunity for learning how to care for their babies and that bonding is relevant and helps in the baby's recovery.
Finigan & Davies, 2004, England	To explore women's lived experiences of SSC with their baby immediately after birth. To investigate the experiences from the women's own perspective and establish whether or not this is a mother-friendly approach.	Audio diaries from birth up to 28th day post-partum. In-depth interviews. Thematic analysis.	P: 6 mothers (21-36 y), 5 multigravidas. E: SSC within 30 m of the birth and maintained for at least 1 h.	Five themes: 1) immediate feelings of bonding, 2) touch and stroking, 3) the gaze and getting to know the baby, 4) natural, instinctive behaviour, 5) not wanting to let go of the baby.
Furlan *et al.*, 2003, Brazil	To analyse preterm babies' parents'	Qualitative descriptive. Semi-structured interviews 60 days after discharge	P: 5 couples (5 mothers, 5 fathers)(18-33 y).	Four thematic nuclei: 1) The flexinility of the maternal stay in the KMC ward, 2) Giving support to mother-child and family relationships, 3) Completing the growth and development of the premature infant, and 4) Developing skills to take care of the premature baby.
Heinemann et al., 2013, Sweden	To describe parents' experiences of factors that influenced their stay with their extremely preterm infants in a NICU.	Qualitative descriptive. Semi-structured interviews at least 1 w after transfer to home or step-down unit. Content analysis	P: 7 couples (7 mothers, 6 fathers). Preterm infants GA 23 w + 5 d to 27 w + 6 d, BW 492-1044 g. E: not specified but SSC for all infants was facilitated and encouraged at the NICU.	Two themes: 1) Coping with a new and unexpected situation, and 2) Becoming a parent.

Author, year of publication, country of study	Aim of the study	Design, data collection, and analysis	Population studied (P) Exposure to SSC (E)	Mayor findings
Helth & JArden, 2013, Denmark	To explore how fathers of premature infants experience and potentially benefit from using skin-to-skin method during the NICU stay.	Hermeneutic phenomenological. In-depth, semi-structured interviews.	P: 5 first-time fathers (28-37 y). Preterm infants GA < 35 w. E:not specified but all fahters had SSC experience at the NICU.	Three themes: 1) The competent parenthood, 2) The paternal role and the division between the parents, 3) Balance between working life and time spent with the infant.
Johnson, 2007, USA	To describe mothers' experience of kangaroo holding of premature infants in the neonatal intensive unit as a means of gaining insight into specific maternal benefits of this intervention.	Qualitative naturalistic inquiry. Open-ended interviews. Content analysis. Observations were also carried out, the results of which were combined with the interview data.	P: 18 primiparous mothers, mean are 26,3 y. Infants mean GA 28,8, mean BW 1410 g. E: Held infant for 60 min in the NICU on three occasions during the first 2 w of her/his life.	Three themes: 1) Maternal-infant benefits of kangaroo holding, 2) Need of support for holding, and 3) Satisfaction with interaction.
Lamy *et al.*, 2011, Brazil	To reveal how women construct their maternal role when they have had a preterm and/or low birth weight infant in a NICU.	Semi-structured interviews.	P: 20 mothers from 4 hospitals, having their infant for 1-3 m in the NICU. No data in infants provided.	KMC helped the women to feel like and consider themselves mothers. They also expressed confidence in the baby and felt more certain in their maternal role.
Leonard &Mayers, 2008, South Africa	To explore the lived experiences of parents who provided their preterm infant with KMC.	A qualitative, explorative and contextual study in the phenomenological tradition. In-depth interviews	P: 4 mothers, 2 fathers. Premature infants BW > 1000 g, > 1 w. E: Active provision of KMC in the neonatal nursery and KMC ward of tertiary hospital.	Six themes: 1) unforseen, unprepared and uncertain - the experience of birth, 2) anxiety and barriers, 3) an intimate connection, 4) adjustments, roles, and responsibilities, 5) measuring success, and 6) a network of encouragement and support.
Martins & Dos Santos, 2008, Brazil	To identify the mothers' difficulties participating in KMC and observe the strategies they used to overcome the difficulties.	Qualitative descriptive design. A structured questionnaire with five open questions. Interviews. Thematic analysis.	P: 5 mothers (17-34 y) participating in KMC in an Intermediate Care Unit. Infants GA < 37 w, BW < 1250 g. E: KMC as soon as the infant was medically stable, continuosly if possible.	The thematic analysis resulted in two categories: 1) learning how to be a kangaroo mother, 2) living as a kangaroo mother.

Author, year of publication, country of study	Aim of the study	Design, data collection, and analysis	Population studied (P) Exposure to SSC (E)	Mayor findings
De Moura & Araújo, 2005, Brazil	To undertstand KMC users' perceptions of the concept of motherhood and their motherhood experience.	Semi-structured interviews and observations. French Discourse Analysis based on Foucault and Guattari's notion of subjectivity.	P: 8 low-income mothers in hospital KMC unit. No data on infants provided. E: Holding baby in kangaroo position.	1) family and religion were characterized as central elements in attribution of meaning to motherhood, 2) the impact of premature birth, leading to disruption in the construction of the maternal role, 3) relationships with institutions and health professionals characterized by distrust and resistance, and 4) experience of KMC, which provided an opportunity to establish contact with the child and gain confidence in one's own mothering role.
Nakajima, 2002, Japan	To study the effect of kangaroo care on maternal attachment and healing.	Comparison analysis. Traingulation approach was used to compare the similarities and differences of the qualitative and quantitative results. Interviews analysed by means of comparison analysis.	P: 20 mothers who experienced KMC on more than three occasions. Premature infants BW < 2500 g. E: KMC after an infant reached GA 32 w, up to 2 h/d.	Three themes: 1) feelings of guilt and uncertainly were alleviated, 2) mothers felt released from the constant feeling of hurt or pain, and 3) obtained a greater sense of "this is my child."
Neu, 1999, USA	To explore parents' perceptions of providing SSC to their preterm infant who was receiving assisted ventilation and elucidate factors that influenced the decision to continue or discontinue SSC.	Naturalistic inquiry. Interviews. Content analysis.	P: Sub-group of 8 mothers and 1 father from another project, mean age 25,9 y (21-37). 4 primiparous. Premature infants, mean BW 1064 g (SD 423), mean GA 27,2 (2,0) w. E: Two 60 m SSC sessions on consecutive days.	Three themes: 1) ambivalence of parents towards SSC, 2) need of a supportive environment, and 3) special quality of the parent-infant interaction.

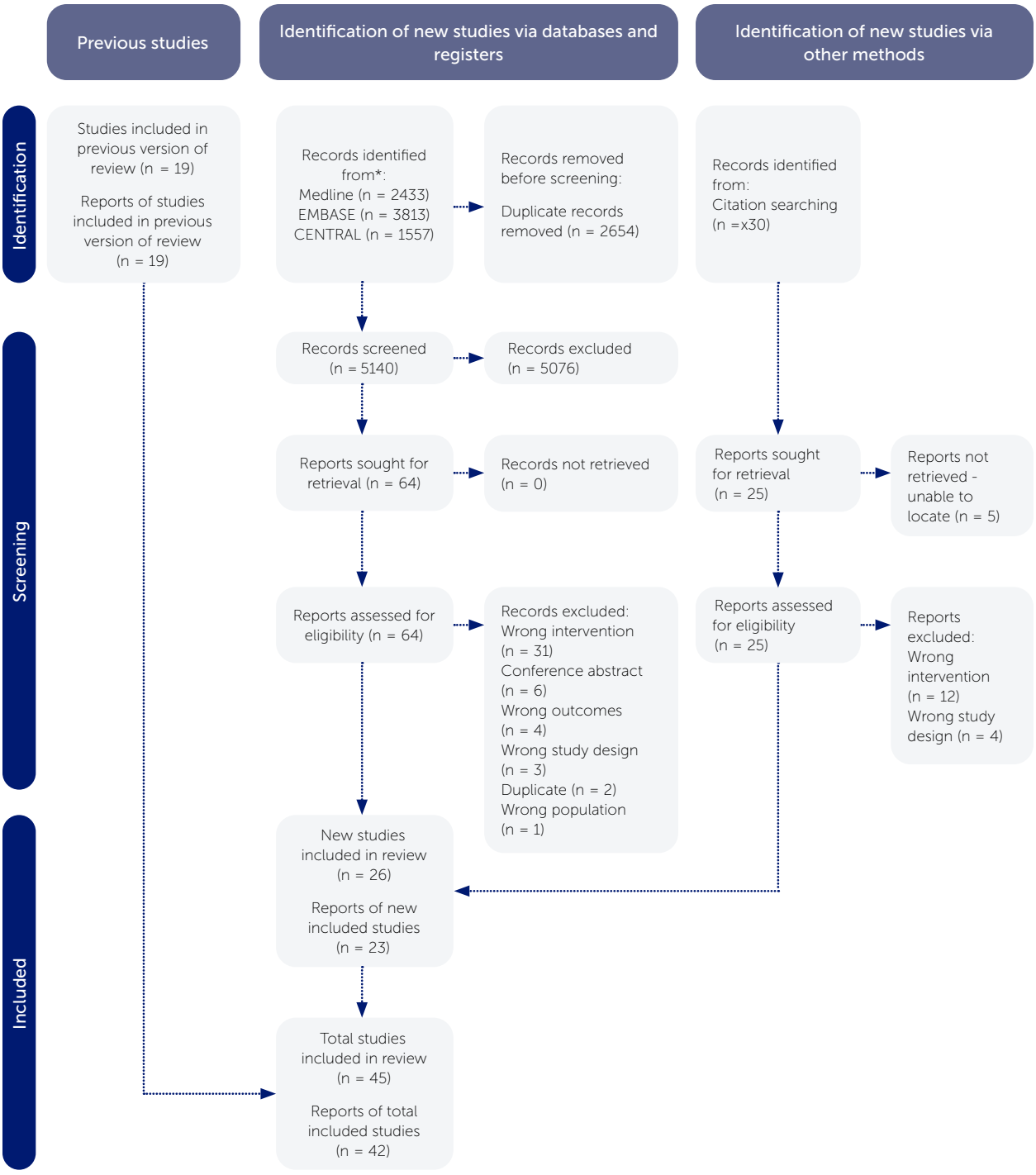
Author, year of publication, country of study	Aim of the study	Design, data collection, and analysis	Population studied (P) Exposure to SSC (E)	Mayor findings
Neu, 2004, USA	To describe factors that influenced mothers of healthy preterm infants to choose kangaroo holding rather thatn the standard blanket holding method.	Naturalistic inquiry. Interviews. Content analysis.	P: 24 primiparous mothers, median age 30 y (18-41). Healthy infants, median GA 32,5 w (31-34). E: The KMC regimen was standard in the NICU and also provided after discharge.	Three themes: 1) expression of emotional distress, 2)perception of a facilitative environment for holding, 3) perceived benefits of close contact with the infant.
Neves *et al.*, 2010, Brazil	To identify mothers' perceptions of KMC	Semi-structured interviews.	P: 6 mothers in a KMC unit. Preterm, stable infants.	KMC made the mothers more familiar with their infant.
Roller, 2005, USA	To gain an understanding of mothers' experiences of providing KMC for their preterm newborns.	Transcendental phenomenology. Semi-structured interviews, observations.	P: 10 mothers. Preterm infants, GA 32-26 w, BW 1500-3000 g. E: KMC within the first 24 h after birth at the neonatal unit.	Four main themes, which were reduced to one essential structure of knowing: mothers were prevented from knowing or getting to know their preterm newborn. Only one theme concerned the aim of our study; kangaroo care and also some parts of the theme Reassurance.
Toma, 2003, Brazil	To increase understanding of the influence of hospital conditions and family organization on KMC practice.	Qualitative descriptive design. Interviews based on a guide.	P: 14 young mothers (10 first time) and 7 fathers. No data on infants provided.	The opportunity for effective parent participation from the beginning of life supports the creation and strengthening of the relationship and makes taking care of the child easier. However, the success of KMC does not only depend on the mothers' will, but also on the support of family networks and of a comprehensive health care staff.

Author, year of publication, country of study	Aim of the study	Design, data collection, and analysis	Population studied (P) Exposure to SSC (E)	Mayor findings
Toma *et al.*, 2007, Brazil	To improve KMC by contributing to the knowledge of the different ways in which low-income families deal with a preterm baby.	Grounded theory. 2 interviews, on day of discharge and at home after 15-30 d. 3 open questions about pregnancy, childbirth as well as hospital and home postpartum periods.	P: 22 mothers, mean 26 y. (part of a larger sample containing an additional 19 mothers pre-intervention). Infants BW < 2000 g who remained > 1 w at the NICU.	The need to care for their other children appeared to be one of the main KMC constraints. The trend towards nuclear families hindered women's participation in the programme. Awareness of the limitations and possibilities of each family may contribute to improved impremementation.

Note: KMC=kangaroo mother care; SSC=skin-to-skin care; NICU=neonatal intensive care unit; BW=birth weight; GA=gestational age; y=year; w=week; m=month; d=day; h=hour; min=minute; g=gram
Fuente: Anderzén-Carlsson A, Lamy ZC, Tingvall M, Eriksson M. Parental experiences of providing skin-to-skin care to their newborn infant—Part 2: A qualitative meta-synthesis. Int J Qual Stud Health Well-Being. 13 de octubre de 2014;9:10.3402/qhw.v9.24907

Revisión sistemática y metaanálisis. Leche propia de la madre en comparación con leche de fórmula para la alimentación de bebés prematuros o con bajo peso al nacer

Diagrama PRISMA



Fuente: Strobel NA, Adams C, McAullay DR, Edmond KM. Mother's own milk compared with formula milk for feeding preterm or low birth weight infants: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/ peds.2022-057092D.

Tabla. Características de los estudios incluidos

Author	Country	Study	NICU and/or SCN	Whole population	Intervention group	Intervention sample	Total number of infants < 32 weeks and/or < 1,5 kg
Belfort 2019	USA	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 64 020)	MOM mixed with donor milk (n = 8977)	72 997
Chen 2004	USA	Case-control		*	Formula as sole diet (n = 2015)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 287)	dk
Corpeleijn 2012	Netherlands	Cohort	*		Formula mixed with MOM (n = unclear)	MOM mixed with formula (n = unclear)	331
Costa-Orvay 2011	Spain	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 8)	MOM as sole diet (n = 6)	14
Doyle 1992	Australia	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 63)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 33)	96
Dritsakou 2016	Greece	Cross-sectional	*		Formula mixed with donor milk (n = 192)	MOM mixed with donor milk (n = 192)	192
Edmond 2008	Ghana	Cohort		*	Formula mixed with MOM (n = 11)	MOM as sole diet (n = 285)	dk
Henderson 2009	UK	Case-control	*		Formula as sole diet (n = 53)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 53)	74
Horwood 2001	New Zealand	Cross-sectional		*	Formula as sole diet (n = 76)	MOM mixed with formula (n = 46)	122
Hylander 1998	US	Cross-sectional	*		Formula as sole diet (n = 123)	MOM mixed with formula (n = 89)	212
Kaempf 1998	Germany	Cohort	*		Formula mixed with MOM (n = 11)	MOM mixed with formula (n = 8)	10
Levy 2009	Israel	Case-control	*		Formula mixed with MOM (n = 102)	MOM mixed with formula (n = 56)	103
Li 2007	China	Cross-sectional	*		Formula as sole diet (n = 402)	MOM as sole diet (n = 236)	638
Lok 2017	Hong Kong	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 221)	MOM mixed with formula (n = 420)	176

Author	Country	Study	NICU and/or SCN	Whole population	Intervention group	Intervention sample	Total number of infants < 32 weeks and/ or < 1,5 kg
Lucas 1990	UK	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 236)	MOM mixed with donor milk (n = 253)	323
Lucas 2001	UK	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 98)	MOM mixed with formula (n = 59)	110
Maas 2013	Germany	Cohort	*		Formula mixed with MOM (n = 37)	MOM mixed with formula (n = 122)	159
Maayan-Metzger 2012	Israel	Cross-sectional	*		Formula mixed with MOM (n = 172)	MOM mixed with formula (n = 188)	360
Madore 2017	USA	Cohort	*		Formula mixed with MOM (n = 15)	MOM as sole diet (n = 20)	35
Manea 2016	Romania	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 16)	MOM as sole diet (n = 18)	34
Meinzen-Derr 2009	USA	Cohort		*	Formula as sole diet (n = 360)	MOM as sole diet (n = 420)	780
Mol 2019	Poland	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 23)	MOM as sole diet (n = 11)	34
Morlacchi 2018	Italy	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 15)	MOM as sole diet (n = 17)	32
Morley 1988	UK	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 227)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 469)	452
Morley 2004	UK	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 235)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 137)	dk
Mullany 2008	Nepal	Cohort		*	Formula mixed with MOM (n = 5084)	MOM as sole diet (n = 1531)	132
Narayanan 1980	India	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 38)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 32)	7

Author	Country	Study	NICU and/or SCN	Whole population	Intervention group	Intervention sample	Total number of infants < 32 weeks and/ or < 1,5 kg
Narayanan 1983	India	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 33)	MOM mixed with formula (n = 33)	5
Nicholl 1999	UK	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 29)	MOM mixed with formula (n = 10)	39
O´Connor 2003	US, UK, Chile	Cohort	*		Formula mixed with MOM and donor milk (n = 119)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 43)	162
Petrova 2020	USA	Cohort	*		Formula mixed with MOM (n = 31)	MOM mixed with formula (n = 37)	68
Pieltain 2001	Belgium	Cohort	*		Formula mixed with MOM (n = 34)	MOM mixed with donor milk (n = 20)	38
Pollock 1989	UK	Cohort		*	Formula mixed with MOM (n = data not provided)	MOM mixed with formula (n = data not provided)	dk
Ruys 2017	Netherlands	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 54)	MOM mixed with formula (n = 25)	79
Schanler 1999	USA	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 46)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 62)	108
Sisk 2007	USA	Cohort	*		Formula mixed with MOM and donor milk (n = 46)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 156)	202
Sisk 2017	USA	Cohort	*		Formula mixed with MOM and donor milk (n = 113)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 299)	412
Spiegler 2016	Germany	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 239)	MOM mixed with donor milk (n = 223)	354
Svenningsen 1982	Sweden	Cohort	*		Formula mixed with MOM and donor milk (n = 16)	MOM mixed with donor milk (n = 18)	34
Tanaka 2009	Japan	Cohort	*		Formula mixed with MOM (n = 8)	MOM mixed with donor milk and formula (n = 10)	18
Tudehope 1986	Australia	Cohort	*		Formula mixed with MOM (n = 28)	MOM mixed with formula (n = 19)	dk

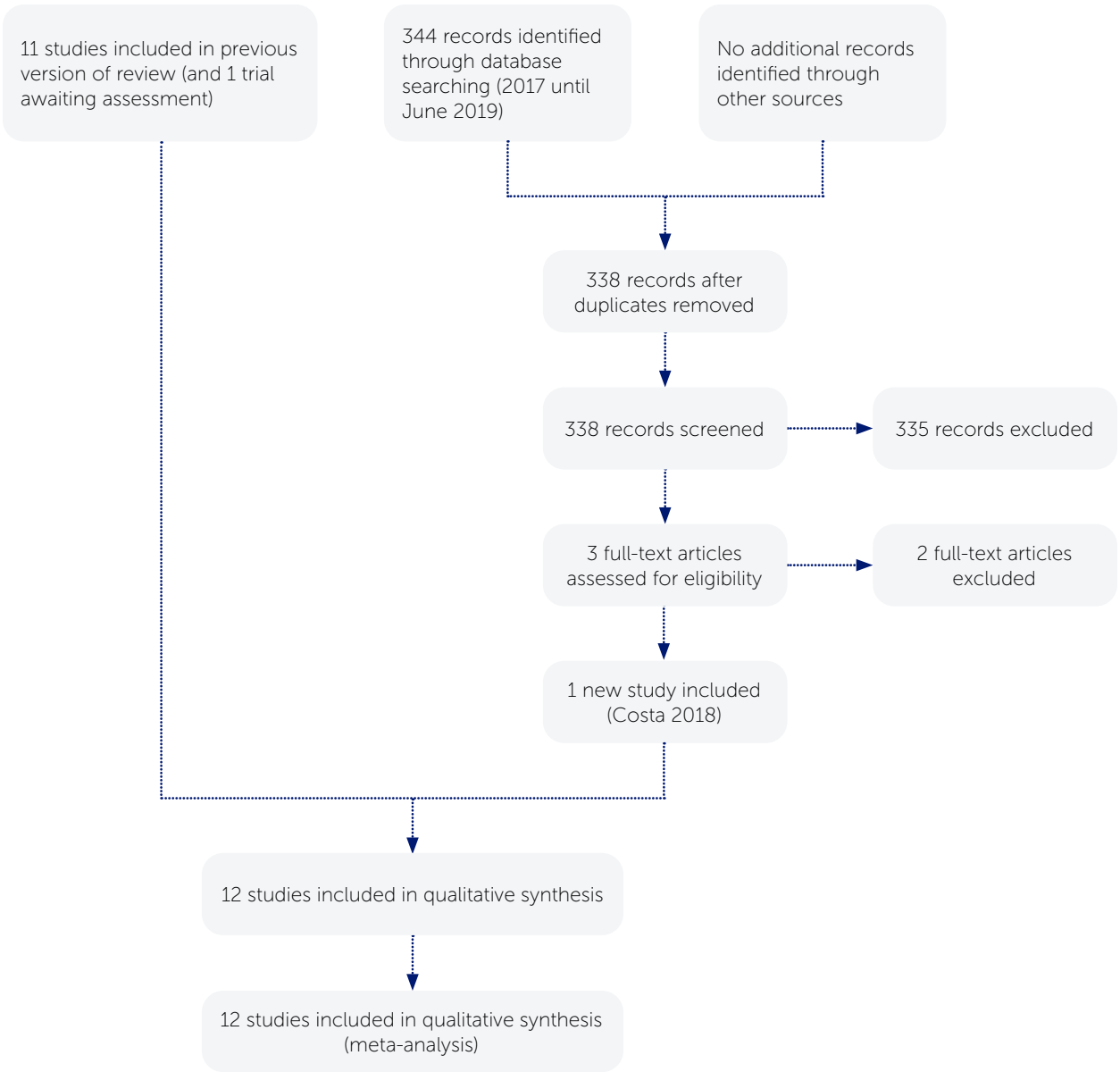
Author	Country	Study	NICU and/or SCN	Whole population	Intervention group	Intervention sample	Total number of infants < 32 weeks and/ or < 1,5 kg
Warner 1998	UK	Cohort	*		Formula as sole diet (n = 21)	MOM mixed with formula (n = 38)	30

Note: MOM=Mother's own milk; Facility=infant born and followed up in the facility until discharge; Whole population=infant born and followed up at home or the facility; NICU=neonatal intensive care unit; SCN=Special care nursery

Fuente: Strobel NA, Adams C, McAullay DR, Edmond KM. Mother's own milk compared with formula milk for feeding preterm or low birth weight infants: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/ peds.2022-057092D

Revisión sistemática. Fórmula versus leche materna de donante para la alimentación de lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.

Diagrama PRISMA



Fuente: Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [citado 26 de abril de 2023];(7). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002971.pub5

Tabla. Características de los estudios incluido

Review: Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants (Review)

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Corpeleijn 2016	Países Bajos	RCT	373 VLBW infants with insufficient maternal breast milk during the first 10 days after birth. Six neonatal units in the Netherlands, 2012 to 2014	Preterm formula (N = 190) versus donor breast milk (N = 183) given as a supplement to maternal breast milk (with cow's milk-based multinutrient fortifier)	Invasive infection, NEC, or mortality during the first 60 days after birth.
Costa 2018	Italia	RCT	70 infants (< 33 weeks') with insufficient maternal breast milk during the first 14 days after birth. One neonatal unit in Italy, 2015	Preterm formula (N = 35) versus donor breast milk (N = 35) given as a supplement to maternal breast milk	Time to full enteral feeding (150 Ml/kg/day), invasive infection, NEC, bronchopulmonary dysplasia (BPD), or mortality until 36 weeks' post-menstrual age
Cristofalo 2013	USA y Austria	RCT	53 newborn infants: birth weight 500 g to 1250 g Exclusions: major congenital abnormalities, high likelihood of transfer to a non-study site after 48 hours Seven neonatal intensive care units: six in USA, one in Austria	Preterm formula milk (N = 24) versus fortified (with human milk-based fortifier), pasteurised donor breast milk (N = 29). Assigned until 91 days after birth, or discharge, or oral feeding at least 50 % of feeds	Duration of parenteral nutrition, growth, respiratory support, and NEC
Davies 1977	Reino Unido	RCT	68 preterm infants: 28 to 36 weeks in 2 strata	Term formula milk (N = 34) versus unfortified, pasteurised donor breast milk (N = 34). Assigned from birth for 2 months	Rates of weight gain, increase in head circumference and length from birth until 1 month and from 1 month until 2 months

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Gross 1983	USA	RCT	67 preterm infants (27 to 33 weeks) Birth weight < 1600 g	Term formula milk (N = 26) versus unfortified, pasteurised donor breast milk (N = 41). Feeds were assigned until the infant reached a weight of 1800 g or until withdrawn from the study because of feeding intolerance or NEC	Time to regain birth weight Mean daily gain in weight, length and head circumference, from regaining birth weight until reaching 1800 g Data on adverse events can be determined, although these were not primary endpoints of the study
Lucas 1984a	Reino Unido	RCT	159 infants of birth weight < 1850 g Stratified by birth weight < 1200 g and 1201 g to 1850 g	Preterm formula milk (N = 76) versus donor (mainly "drip") breast milk (N = 83) The formula was intended to be delivered at 180 mL/kg/day versus the breast milk at 200 mL/kg/day Feeds were assigned until the infant reached a weight of 2000 g or until discharge from the neonatal unit	Short-term outcomes: Time to regain birth weight (62 infants). Rates of change in weight (58 infants), crown-heel length (26 infants) and head circumference (48 infants) from the point of regained birth weight until discharge from the neonatal unit or reaching a weight of 2000 g Incidence of NEC - suspected and confirmed reported on complete cohort of 159 infants Longer-term outcomes: Validated neurological assessment at 18 months in 122 (85 %) of surviving infants Bayley Mental Development Index and Psychomotor Development Index at 18 months post-term, in 114 (94 %) of surviving infants suitable for the assessment Growth performance in surviving infants (weight, length and head circumference) at 9 months (110 infants), 18 months (136 infants) and 7,5 to 8 years (130 infants) post-term

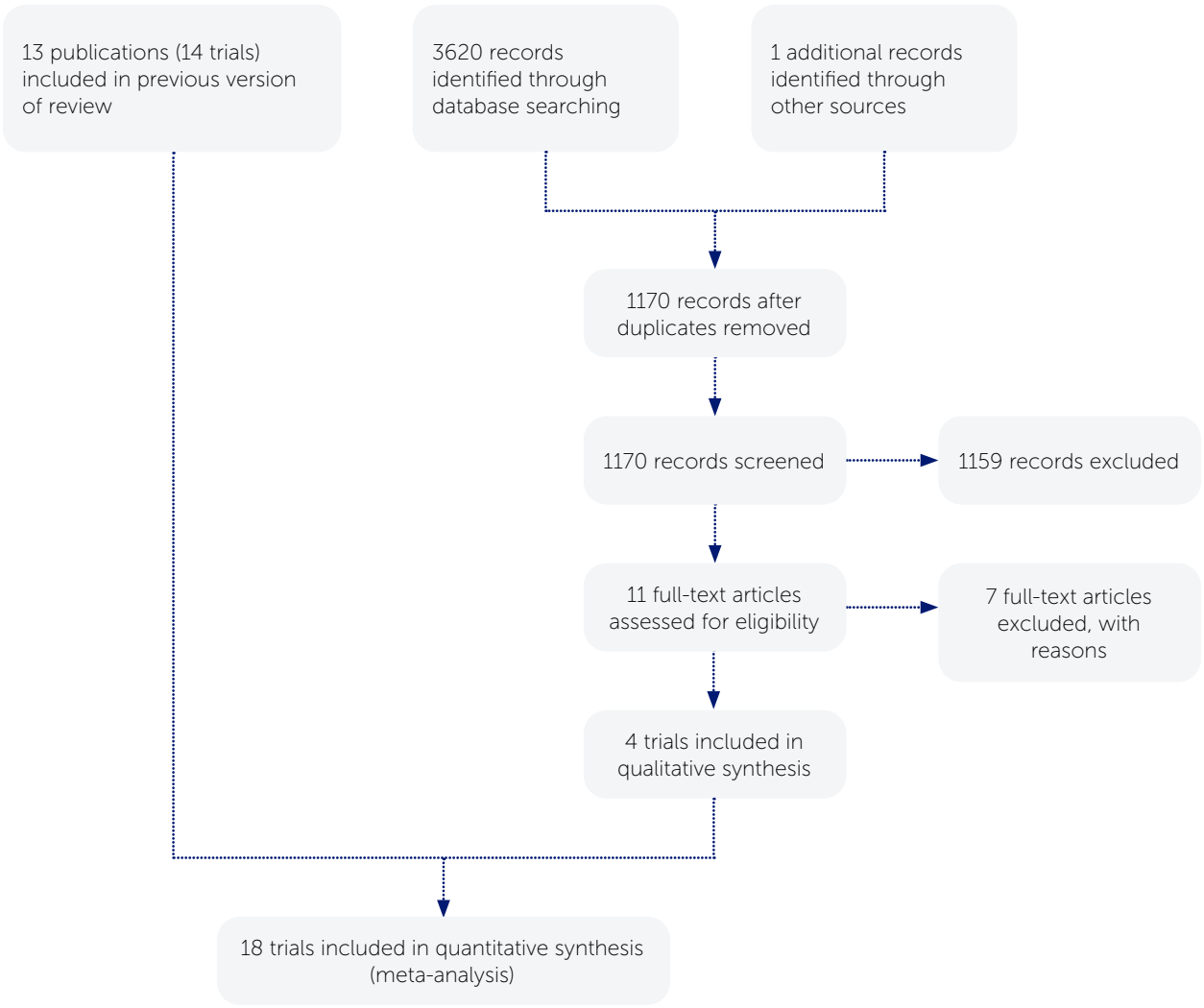
Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Lucas 1984b	Reino Unido	RCT	343 infants of birth weight < 1850 g. Stratified by birth weight < 1200 g and 1201 g to 1850 g. Infants with congenital abnormalities excluded. Infants with intrauterine growth restriction not excluded Study undertaken in the early 1980s in neonatal units in the Anglia region of the UK	Preterm formula milk (N = 173) versus banked donor breast milk (N = 170) as a supplement to the mother's own breast milk	Short-term outcomes: time to regain birth weight (132 infants). Rates of change in weight (115 infants), crown-heel length (45 infants) and head circumference (97 infants) from the point of regained birth weight until discharge from the neonatal unit or reaching a weight of 2000 g Incidence of NEC - suspected and confirmed reported on complete cohort of 343 infants Longer-term outcomes: Validated neurological assessment, at 18 months, in 278 (88 %) of surviving infants Bayley Mental Development Index and Psychomotor Development Index at 18 months, corrected for preterm gestation, in 273 (96 %) of surviving infants suitable for the assessment Growth performance in surviving infants (weight, length and head circumference) at 9 months (259 infants), 18 months (302 infants) and 7,5 years to 8 years (290 infants) post-term
O'Connor 2016	Canadá	RCT	363 VLBW infants whose mothers intended to breastfeed but whose own milk became insufficient from birth until 90 days of age or hospital discharge Four neonatal units in Ontario, Canada, 2010 to 2012	Preterm formula (N = 182) versus donor breast milk (N = 181) given as a supplement to maternal breast milk (bovine-based multinutrient-fortified)	Cognitive composite score on the Bayley Scales of Infant and Toddler Development, Third Edition (Bayley-III) at 18 months post-term Bayley-III language and motor composite scores, mortality and morbidity index (late-onset infection, NEC (Bell stage ≥ II), chronic lung disease, or retinopathy of prematurity (treated medically or surgically), and growth during the feeding intervention
Raiha 1976	Finlandia	RCT	106 preterm infants of birth weight < 2100 g, but between 10th and 90th centiles for birth weight	Term formula milk (N = 84) versus unfortified donor breast milk (N = 22)	Time, from birth, to regain birth weight. Rate of weight gain from birth and from point of regained birth weight

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Shanter 2005	USA	RCT	173 infants of gestational age < 30 weeks, whose mothers intended to breastfeed but whose own milk became insufficient from birth until 90 days of age or hospital discharge North Shore University Hospital, New York, USA, 2000 to 2003	Preterm formula (N = 81) versus unfortified donor breast milk (N = 92) given as a supplement to maternal breast milk	Incidence of late-onset invasive infection and NEC, duration of hospitalisation and growth during the study period (weight gain, head circumference increment and length increment)
Schultz 1980	Hungría	RCT	20 preterm or LBW infants; all infants were "physically normal with no further signs of disease" Department of Paediatrics, University Medical School, Pecs, Hungary, prior to 1980	Term formula milk (N = 10) versus donor breast milk (N = 10) for at least 4 weeks from birth	Time, from birth, to regain birth weight (mean but no SD reported) Mean weight gain from birth and from regaining birth weight calculable from graph but no SD
Tyson 1983	USA	RCT	81 VLBW infants, excluding infants with "any significant illness" or those who required ventilatory support at day 10	Preterm formula milk (N = 44) versus donor breast milk (N = 37). The donor breast milk was not pasteurised. Feeds were allocated on the 10th day of life, and continued until the infant reached a weight of 2000 g or until withdrawn from the study because of "any illness requiring intravenous infusion of fat or protein".	Mean daily rates of change in weight, crown-heel length and head circumference from the 10th until the 30th day after birth

Fuente: Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [citado 26 de abril de 2023];(7). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002971.pub5

Revisión Sistemática: Enriquecimiento con múltiples nutrientes de la leche materna para lactantes prematuros.

Diagrama PRISMA



Fuente: Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [citado 3 de marzo de 2023];(5). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd000343.pub3

Tabla. Características de los estudios incluidos

Revisión. Enriquecimiento con múltiples nutrientes de la leche materna para lactantes prematuros.

Studies	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Adhisivam 2019	Randomised controlled trial	80 "healthy" preterm infants (average gestational age at birth = 32 weeks, average birth weight 1400 g)	Intervention (N = 40): fortified donor human milk (4 g of commercially available powdered fortifier per 100 mL of milk, resulting in extra 2 g of protein and 13,3 kcal per 100 mL) Control (N = 40): donor human milk without fortifier	• Necrotizing enterocolitis • Rate of weight gain and head circumference growth • Duration of hospital stay
Bhat 2003	Randomised controlled trial	100 VLBW infants	Intervention (N = 50): fortified human milk (4 g of powdered fortifier to achieve 81 kcal, 2,4 g protein, cand 9,0 g carbohydrates per 100 mL of milk) Control (N = 50): human milk only	• Weight gain • Markers of nutritional and bone mineral status • Adverse events including necrotising enterocolitis
EinloK 2015	Randomised controlled trial	83 VLBW infants (average gestational age at birth = 29,7 weeks, average birth weight 1160 g	Intervention (N = 41): fortified maternal milk (5 g of commercially available powdered fortifier per 100 mL of milk, resulting in extra 1 g of protein and 17 kcal per 100 mL) Control (N = 42): maternal milk without fortifier	• Bone mineral content (DEXA scan) when infant weight = 2000 g • Rate of weight gain, length gain, and head circumference growth • Duration of hospital stay
El Sakka 2016	Randomised controlled trial	59 preterm VLBW infants (average gestational age at birth = 32 weeks, average birth weight 1292 g)	Intervention (N = 29): maternal milk fortified with "post-discharge formula" powder (to achieve estimated average 83 kcal, 1,45 g protein, and 8,7 g carbohydrates per 100 mL of milk) Control (N = 30): maternal milk without fortifier	• Feed intolerance (necrotising enterocolitis not reported) • Rate of weight gain and head circumference growth • Duration of hospital stay
Faerk 2000	Randomised controlled trial	103 very preterm infants	Intervention (N = 51): human milk (maternal or donor) supplemented with 0,4 g protein, 1,4 g carbohydrate, 35 mg calcium, and 17 mg phosphorus per 100 mL (Milupa Eoprotin) Control (N = 52): maternal or donor milk supplemented with 10 mg phosphate per 100 mL	• Weight, length, and head circumference at term • Measures of bone mineralisation (DEXA scan) • Necrotising enterocolitis

Studies	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Gathwala 2012	Randomised controlled trial	67 consecutive preterm infants of birth weight < 1800 g	Intervention (N = 34): breast milk fortified with Lactodex Human Milk Fortifier (to achieve 80 kcal, 9,4 g carbohydrate, and 2,2 g protein per 100 mL, plus minerals and electrolytes) Control (N = 33): unfortified breast milk	• Time to regain birth weight • Time to reach 2200 g • Duration of hospital stay • Biochemical markers of nutritional status (including serum ALP)
Gross 1987 (1)	Randomised controlled trial	20 infants with birth weight < 1600 g	Intervention (N = 10): human milk mixed with preterm infant formula Similac Special Care (Ross Laboratories) containing 1,8 g protein per 100 mL, as well as carbohydrate Control (N = 10): human milk with no supplementation	• In-hospital growth parameters • Growth at 44 weeks' postmenstrual age• Bone mineral content and biochemical indices of bone metabolism
Gross 1987 (2)	Randomised controlled trial	30 infants with birth weight < 1600 g	Intervention 1 (N = 11): human milk mixed with preterm infant formula Similac Special Care (Ross Laboratories) containing 1,8 g protein per 100 mL, as well as carbohydrate (as above for Gross 1987 (1)) Intervention 2 (N = 10): human milk mixed with powdered breast milk fortifier Control (N = 9): human milk with no supplementation	• In-hospital growth parameters • Growth at 44 weeks' postmenstrual age • Bone mineral content and biochemical indices of bone metabolism
Gupta 2018	Randomised controlled trial	163 VLBW infants	Intervention 1 (N = 82): maternal milk mixed with infant formula powder (Simyl LBW, FDC Ltd, India) to achieve 2 g protein and 88 kcal per 100 mL Control (N = 81): human milk with no supplementation	• Feed intolerance • Necrotising enterocolitis • Rate of weight and length gain and head circumference growth • Duration of hospital stay

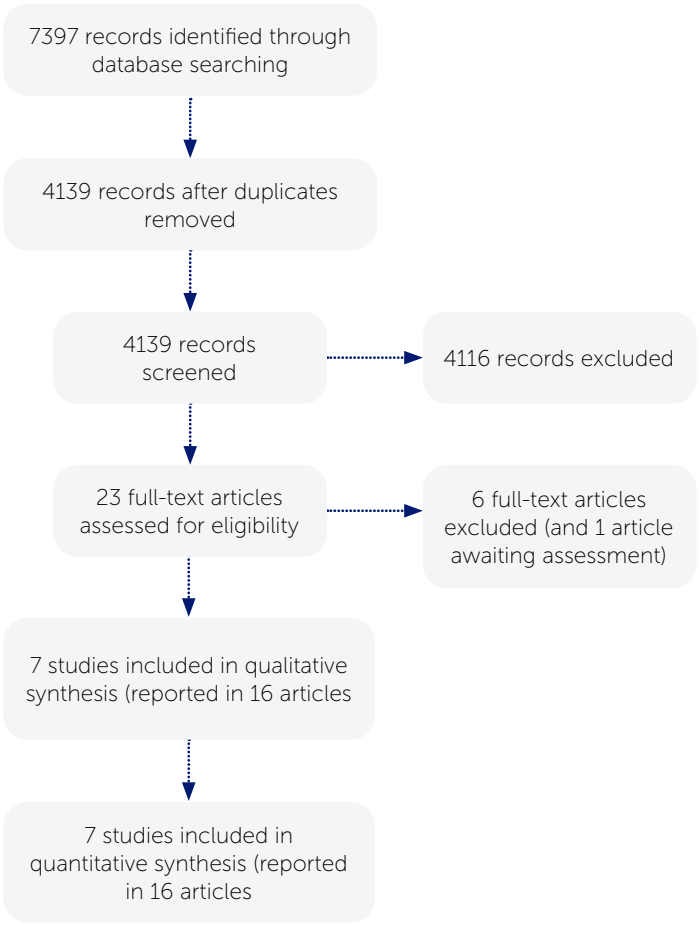
Studies	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Lucas 1996	Randomised controlled trial	275 preterm infants with birth weight < 1850 g	Intervention (N = 137): maternal milk supplemented with (per 100 mL) 0,7 g protein (bovine), 2,73 g carbohydrate, 0,05 g fat, 90 mg calcium, and 45 mg phosphate, as well as electrolytes (Enfamil, Mead Johnson) Control (N = 138): maternal milk supplemented with 15 mg/100 mL phosphate	• In-hospital growth rates • Growth to 9 and 18 months • Neurodevelopmental outcomes at 9 and 18 months • Serum indices of bone metabolism • Necrotising enterocolitis
Modanlou 1986	Randomised controlled trial	39 infants of birth weight between 1000 and 1500 g	Intervention (N = 20): mother's own milk plus fortifier (to provide supplemental 0,7 g protein, 2,7 g carbohydrate, "trace" fat, 60 mg calcium, and 33 mg phosphate per 100 mL of breast milk) Control (N = 19): mother's own milk	• Growth rates (weight, length, head circumference) • Feeding intolerance and necrotising enterocolitis • Biochemical status • Bone mineral content
Mukhopadhyay 2007	Randomised controlled trial	166 VLBW infants (and gestational age < 35 weeks at birth)	Intervention (N = 85): breast milk fortified with Lactodex Human Milk Fortifier (2 g sachet per 50 mL of milk: 0,2 g protein, 1,2 g carbohydrate, and 6,5 kcal energy) Control (N = 81): breast milk with added vitamins and minerals	• Growth rates (weight, length, head circumference) • Biochemical parameters • Length of hospital stay • Feeding intolerance and necrotising enterocolitis
Nicholl 1999	Randomised controlled trial	23 VLBW infants receiving enteral feeds of at least 150 mL/kg/d	Intervention (N = 13): maternal (or pasteurised pooled donor milk) supplemented (per 100 mL) with 0,7 g protein, 2,0 g carbohydrate, 30 mg calcium, 40 mg phosphorus, trace minerals, and vitamins Control (N = 10): unsupplemented maternal or donor milk	• In-hospital growth parameters • Indices of bone metabolism

Studies	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Pettifor 1989	Randomised controlled trial	100 consecutive infants weighing between 1000 and 1500 g at birth	Intervention (N = 53): mother's own milk supplemented with (per 100 mL) 0,05 g protein, 1,1 g carbohydrate, 0,26 g fat, 72,3 mg calcium, and 34 mg phosphate, along with electrolytes and vitamins (HMF, Ross Laboratories) Control (N = 47): mother's own milk	• Weight gain • Serum calcium, phosphorus, alkaline phosphatase, and albumin levels • Bone mineral homeostasis • Necrotising enterocolitis (data obtained from trial investigators)
Polberger 1989	Randomised controlled trial	34 VLBW infants	Intervention (N = 7): maternal or donor milk supplemented with (per 100 mL) 1,0 g human milk protein and 1,0 g human milk fat Control 1 (N = 7): maternal or donor milk with no fortification	• Growth parameters
Porcelli 1992	Randomised controlled trial	20 preterm infants with birth weight between 1110 and 2000 g	Intervention (N = 10): human milk fortified with FM85 Nestlè (including energy and protein) Control 1 (N =10): human milk with no fortification	• Growth parameters • Metabolic parameters • Measures of bone mineralisation
Wauben 1998	Randomised controlled trial	31 preterm infants of birth weight < 1800 g	Intervention (N = 15): maternal milk fortified with (per 100 mL) 0,37 g human milk protein, 3,47 g carbohydrate, 61 mg calcium, 44 mg phosphorus, electrolytes and other minerals, and vitamins (including vitamin D 472 IU/d) Control (N = 16): maternal milk supplemented with calcium glycerophosphate	• Short-term growth • Biochemical indices of bone metabolism • Bone mineral content
Zuckerman 1994	Quasi-randomised controlled trial	56 infants with birth weight < 1200 g, older than 2 weeks of age	Intervention (N = 29): maternal milk mixed in equal proportions with preterm infant formula (Alprem, Nestle) to yield supplements (per 100 mL) of fat, carbohydrate, and calcium 14,5 mg; phosphate 7 mg; and protein 0,6 g Control (N = 27): unsupplemented human milk	• In-hospital growth rates • Serum indices of bone metabolism • Radiographic changes in metabolic bone disease

Fuente: Brown JV, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2016 [citado 3 de marzo de 2023];(5). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd000343.pub3

Revisión sistemática. Fórmula enriquecida con nutrientes versus fórmula estándar para lactantes prematuros.

Diagrama PRISMA



Fuente: Walsh V, Brown JVE, Askie LM, Embleton ND, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [citado 3 de marzo de 2023];(7). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd004204.pub3

Tabla. Características de los estudios incluidos

Revisión. Fórmula enriquecida con nutrientes versus fórmula estándar para lactantes prematuros.

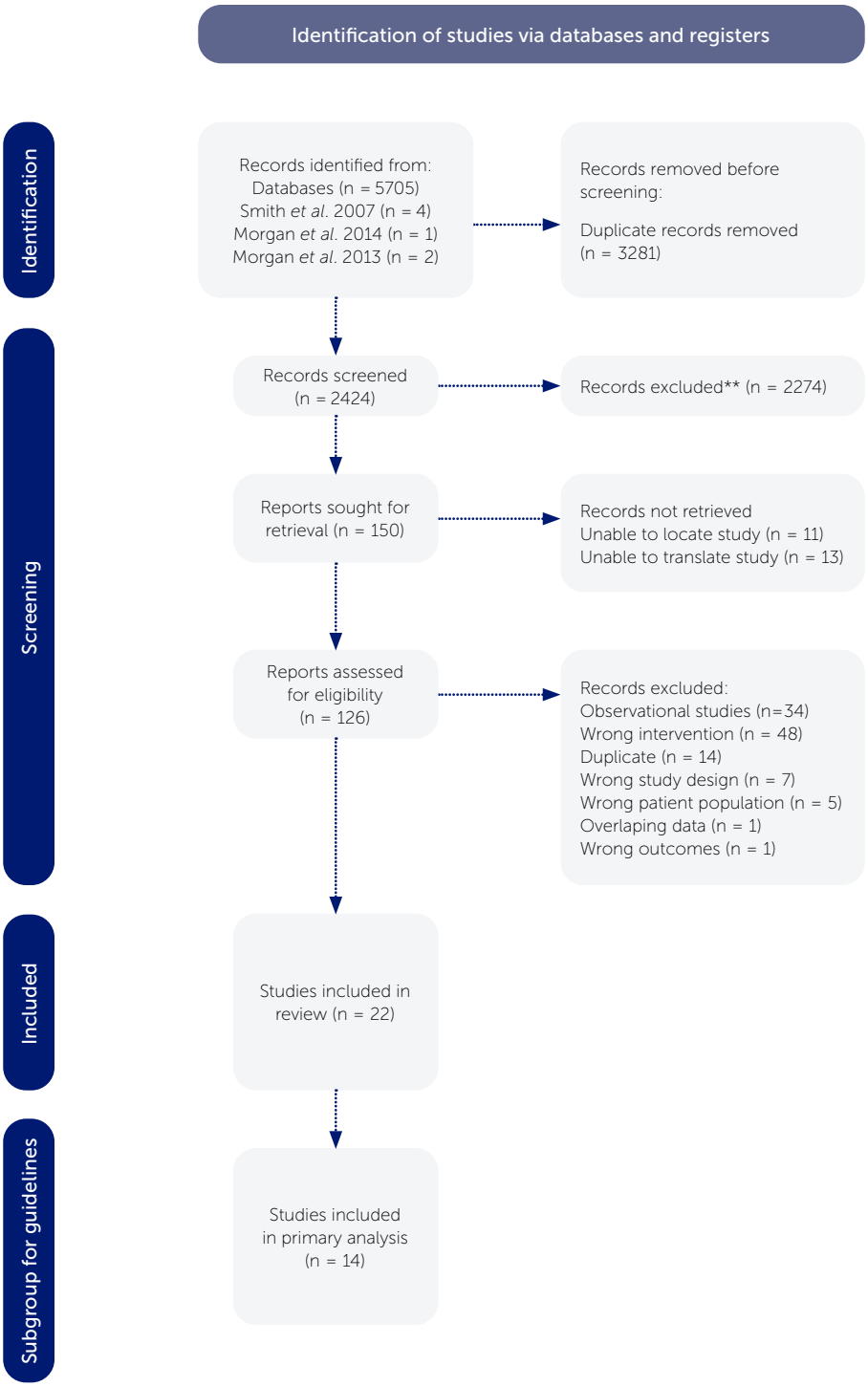
Studies	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Kashyap 1986	Randomised controlled trial	Preterm infants of birth weight 900 to 1750 g	Nutrient-enriched formula (N = 11) • Energy (kcal/100 mL): 82,4. • Protein (g/100 mL): 1,98. • Target intake (mL/kg/d): 180. Standard formula (N = 12). • Energy (kcal/100 mL): 62,5. • Protein (g/100 mL): 1,26. • Target intake (mL/kg/d): 180	Time to regain birth weight Rate of weight, length, and head circumference gain Rate of skinfold thickness gain - triceps and subscapular
Kulkarni 1984	Randomised controlled trial	Preterm infants of birth weight < 1501 g	Nutrient-enriched formula (N = 13), • Energy (kcal/100 mL): 81. • Protein (g/100 mL): 2,2. • Target intake (mL/kg/d): not stated Standard formula (N = 18) • Energy (kcal/100 mL): 68. • Protein (g/100 mL): 1,55. • Target intake (mL/kg/d): not stated	Time to regain birth weight Duration of hospitalisation Serum alkaline phosphatase level up to 14 weeks
Lucas 1989a	Randomised controlled trial	Preterm infants weighing < 1850 g at birth	Nutrient-enriched formula (N = 81) • Energy (kcal/100 mL): 80. • Protein (g/100 mL): 2,0. • Target intake (mL/kg/d): 180 Standard formula (N = 79) • Energy (kcal/100 mL): 68. • Protein (g/100 mL): 1,45. • Target intake (mL/kg/d): 180	Rates of change in weight and head circumference, Necrotising enterocolitis, Index and Psychomotor Development Index at 18 months post term, Growth parameters in surviving infants, Intelligence quotient, Bone mineral content at 8 to 12 years, Blood pressure and plasma glucose and split proinsulin
Lucas 1989b	Randomised controlled trial	Preterm infants weighing < 1850 g at birth	Nutrient-enriched formula (N = 132). • Energy (kcal/100 mL): 80. • Protein (g/100 mL): 2,0. • Target intake (mL/kg/d): 180 Standard formula (N = 132) • Energy (kcal/100 mL): 68. • Protein (g/100 mL): 1,45. • Target intake (mL/kg/d): 180	Rates of change in weight and head circumference, Necrotising enterocolitis, Growth parameters in surviving infants, Bone mineral content, Blood pressure and plasma glucose and split proinsulin levels assessed
Siripoonya 1989	Randomised controlled trial	Preterm infants weighing 1000 to 1750 g at birth	Nutrient-enriched formula (N = 13) • Energy (kcal/100 mL): 80. • Protein (g/100 mL): 2,3. • Target intake (mL/kg/d): 150. Standard formula (N = 12) • Energy (kcal/100 mL): 67. • Protein (g/100 mL): 1,23. • Target intake (mL/kg/d): 150	Time to regain birth weight and rate of weight gain

Studies	Methods	Participants	Interventions	Outcomes
Thom 1984	Randomised controlled trial	Healthy newborn infants of birth weight < 1501 g	Nutrient-enriched formula (N = 35) • Energy (kcal/100 mL): 80. • Protein (g/100 mL): 2,2. • Target intake (mL/kg/d): not stated Standard formula (N = 30) • Energy (kcal/100 mL): 67. • Protein (g/100 mL): 1,23. • Target intake (mL/kg/d): not stated	Time to regain birth weight Rate of weight, length, and head circumference gain
Yesilipek 1992	Randomised controlled trial	Preterm infants weighing < 2000 g at birth	Nutrient-enriched formula (N = 11). • Energy (kcal/100 mL): 81. • Protein (g/100 mL): 1,92. • Target intake (mL/kg/d): 150 Standard formula (N = 11) • Energy (kcal/100 mL): 67. • Protein (g/100 mL): 1,5. • Target intake (mL/kg/d): 150	Rate of weight, length, and head circumference gain

Fuente: Walsh V, Brown JVE, Askie LM, Embleton ND, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2019 [citado 3 de marzo de 2023];(7). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd004204.pub3

Revisión sistemática y un metaanálisis. Alimentación enteral temprana para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.

Diagrama PRISMA



Fuente: Chitale R, Ferguson K, Talej M, Yang WC, He S, Edmond KM, et al. Early Enteral Feeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Suppl 1):e2022057092E.

Tabla. Características de los estudios incluidos

Author	Country	Sample size[1]	Setting	Small for gestational age infants included	Inclusion birth weight	Inclusion gestational age	Other exclusion critertia	Early initiation time	Delayed initiation time	Initial volumes	Feed type	Parental nutrition provided
Abdelmaaboud 2012	UAE	125	NICU	SGA infants only	Not specified	28-36 wks	Congenital anomalies; significant multi-organ failure and inotropic drug support; or if received feeds	By day 3	By day 6	<10-20 mL/kg/ feeding	Mothers own milk	Yes
Becerra 1996	Chile	190	Any hospital	All gestational ages	< 1500 g	Not specified	Congenital abnormality; feeding before the study	By day 2	By day 6	25 mL/kg/ day	Any milk (mother's own, donor, formula)	Yes
Davey 1994	USA	62	NICU	All gestational ages	< 2000 g	Premature	Known lethal conditions; required transfusion	By day 2	By day 6	Minimal enteral feeding	Any milk (mother's own, donor, formula)	Yes
Dunn 1988	USA	39	Any hospital	All gestational ages	≤ 1500 g	Not specified	Serious congenital anomalies; postnatal age > 48 hrs	By day 2	By day 10	15-20 mL/ kg/d	Any preterm formula	Yes
Leaf 2012	UK and Ireland	404	Hospital	SGA infants only	Not specified	< 35 wks	Major congenital anomallies; rhesus isoimmunization; multiorgan failure; inotropic drug support; enteral feeding prior to entry	By day 2	By day 5	Minimal enteral feeding	Any milk (mother's own, donor, formula)	Yes
Mcclure 2000	UK	100	NICU	All gestational ages	< 750 g	Not specified	Evidence of primary gastrointestinal pathology or a lethal congenital malformation; infants left the study when discharged at home	By day 3	By day 4	BW < 1kg 0,5 mL/h BW > 1kg 1 mL/h	Mother's own milk or formula if mother's own milk was not available	Yes
Meetze 1992	USA	47	Any hospital	All gestational ages	500-1250 g	25-32 wks	Congenital or acquired diseases of the GI tract; breast-fed infants	By day 3	By day 15	2,5 mL/ kg/day	Any preterm formula	Yes
Mosqueda 2008	USA	84	NICU	All gestational ages	≤ 1000 g	Not specified	Congenital anomalies; require inotropic or transfusion support	By day 2	By day 7	12 mL/kg/ day	Any milk (mother's own, donor, formula)	Yes

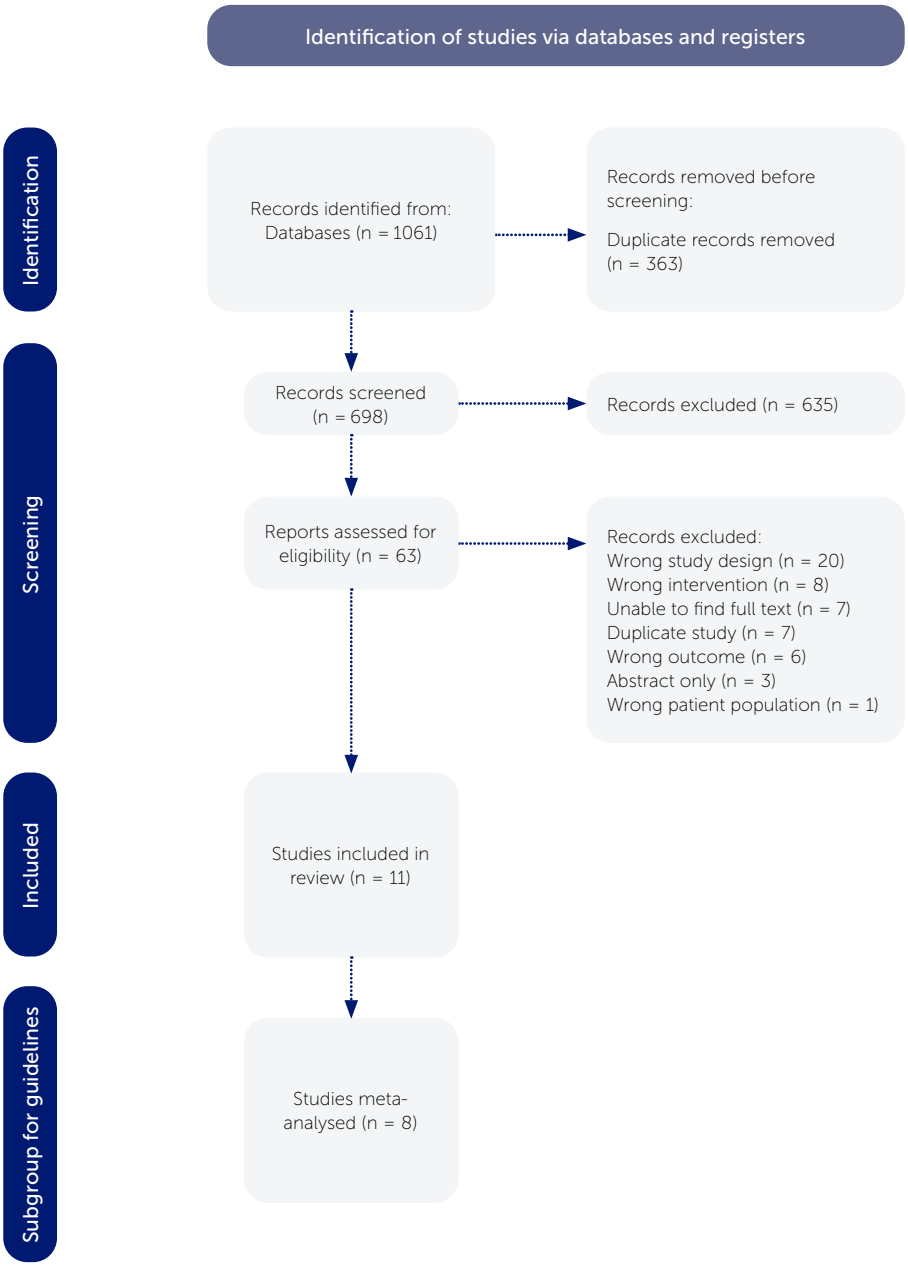
Author	Country	Sample size[1]	Setting	Small for gestational age infants included	Inclusion birth weight	Inclusion gestational age	Other exclusion critertia	Early initiation time	Delayed initiation time	Initial volumes	Feed type	Parental nutrition provided
Ostertag 1986	USA	38	Any hospital	All gestational ages	< 1500 g	< 32 weeks	Congenital anomalies not clinically stable	By day 1	By day 7	1 mL/hr	Any formula milk	Yes
Pérez 2011	Colombia	239	Any hospital	All gestational ages	750-1500 g	27-32 wks	Congenital anomalies not clinically stable, any enteral feeding	By day 2	By day 5	1 mL every 6 hours	Any milk (mother's own, donor, formula)	Not specified
Sáenz de Pipaón 2003	Spain	38	Any hospital	All gestational ages	< 1600 g	Not specified	Congenital anomalies not clinically stable	By day 1	By day 7	10 mL/kg/d	Any milk (mother's own, donor, formula)	Yes
Tewari 2018	India	62	NICU	SGA infants only	Not specified	< 32 wks	IUGR, congenital anomaly, needed ventilation or inotropic support	By day 2	By day 5	12 mL/kg/d	Any human milk (mother's own milk or donor human milk)	Yes
Van Elburg 2004	Netherlands	56	NICU	All gestational ages	< 2000 g	< 37 wks	Major congenital anomalies	By day 2	By day 6	BW < 1000 g 12 x 0,5 mL; BW > 1000 g 12 x 1 mL	Any milk (mother's own, donor, formula)	Yes
Weiler 2006	Canada	21	Any hospital	All gestational ages	≤ 1200 g	24-32 wks	Congenital abnormalities mother with substance abuse	By day 3	By day 4	12mL * kg-1 * before day 3	Mother's own milk or formula of mother's own milk was not available	Yes

Abbreviations: BW=Birthweight; NICU=Neonatal Intensive Care Unit; SGA=small for gestational age; krs=hours; IUGR=Intrauterine Growth Restriction; kg=kilogram; mL=mililiter; wks=weeks; [1]Sample size is that used for pooled analysis

Fuente: Chitale R, Ferguson K, Talej M, Yang WC, He S, Edmond KM, et al. Early Enteral Feeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Suppl 1):e2022057092E

Revisión sistemática y un metaanálisis. Alimentación reactiva para lactantes prematuros o con bajo peso al nacer.

Diagrama PRISMA



Fuente: Talej M, Smith ER, Lauria ME, Chitale R, Ferguson K, He S. Responsive Feeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092F

Tabla. Características de los estudios incluidos

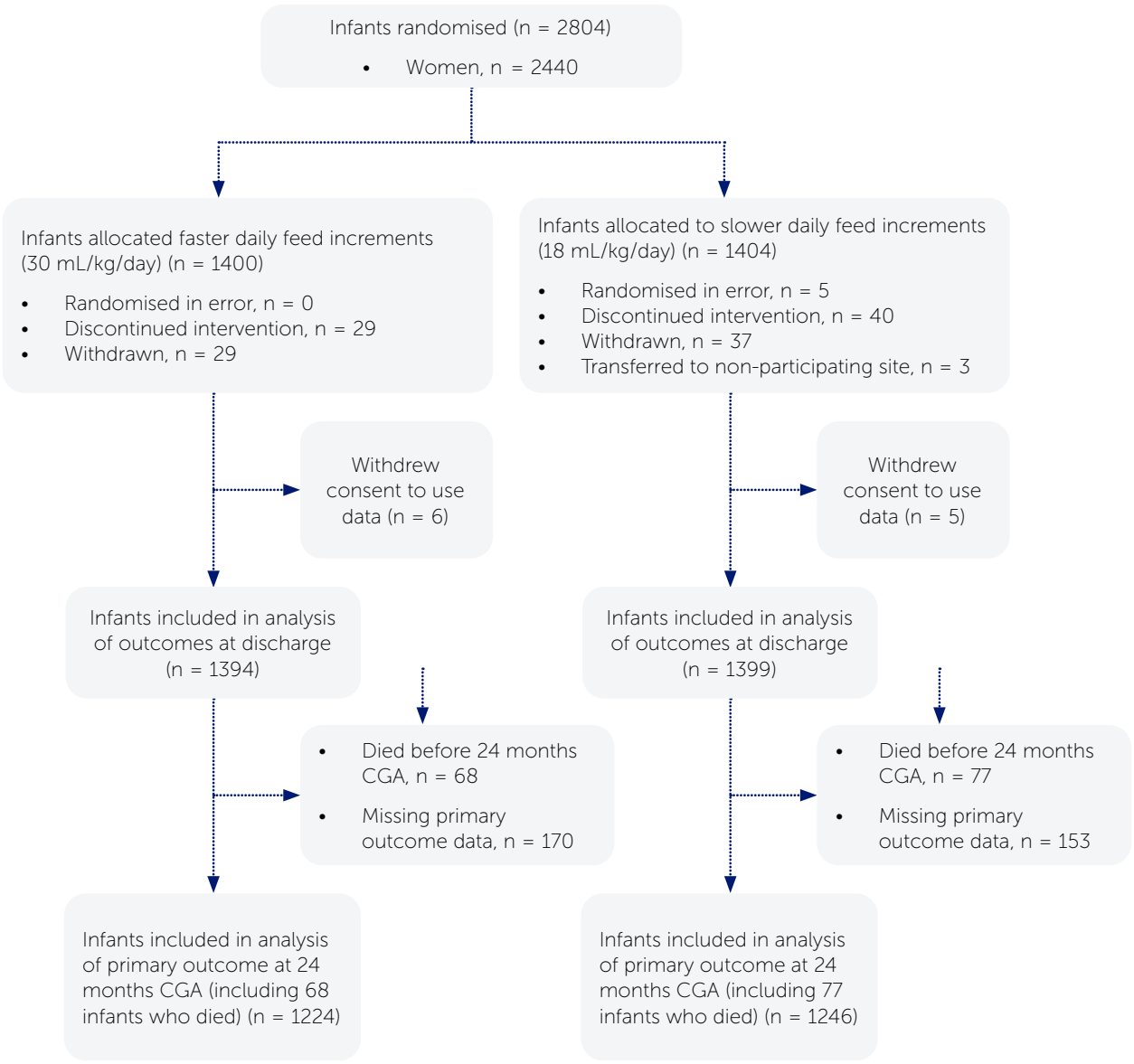
Author	Gestational age of intants	Country	Description of intervention	Dutation of intervention	Schedule in comparator group	Type of oral feeding (breastfed, cup or bottle fed)
Collinge 1982	< 37 weeks gestational age	Canada	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	3 days	3-4 hours	Bottle fed or breastfed
Kamran 2020	< 34 weeks gestational age	Iran	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	32 days	Scheduled interval feeding but frequency not stated	Bottle fed or breastfed
Kansas 2004	< 33 weeks gestational age	USA	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	Not stated	Scheduled interval feeding but frequency not stated	Unknown
McCain 2001	< 34 weeks gestational age	USA	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	32 days	3 hourly	Gavage and breastfed
McCain 2012	< 34 weeks gestational age	USA	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	111 days	Scheduled interval feeding but frequency not stated	Gavage and breastfed
Morag 2019	< 32 weeks gestational age	Israel	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	37 days	Scheduled interval feeding but frequency not stated	Gavage, bottle fed, and breastfed
Pridham 1999	< 35 weeks gestational age	USA	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	5 days	4 hourly	Bottle fed and breastfed

Author	Gestational age of intants	Country	Description of intervention	Dutation of intervention	Schedule in comparator group	Type of oral feeding (breastfed, cup or bottle fed)
Pridham 2001	< 35 weeks gestational age	USA	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	5 days	3 hourly	Bottle fed and breastfed
Puckett 2008	< 36 weeks gestational age	Canada	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	12 days	Scheduled interval feeding but frequency not stated	Bottle fed and breastfed
Saunders 1991	< 37 weeks gestational age	USA	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	3-6 days	3 hourly	Gavage and bottle fed
Waber 1998	< 36 weeks gestational age	USA	Initiation in response to hunger cues (crying, sucking, rooting, ´unsettled´), feeds ceased in response to any infant satiation cues (unspecified)	32 days	3-4 hourly	Gavage or breastfed

Fuente: Talej M, Smith ER, Lauria ME, Chitale R, Ferguson K, He S. Responsive Feeding for Preterm or Low Birth Weight **Infants:** A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092F

Ensayo clínico: dos velocidades de aumento de la alimentación de leche para bebés muy prematuro o con muy bajo peso al nacer.

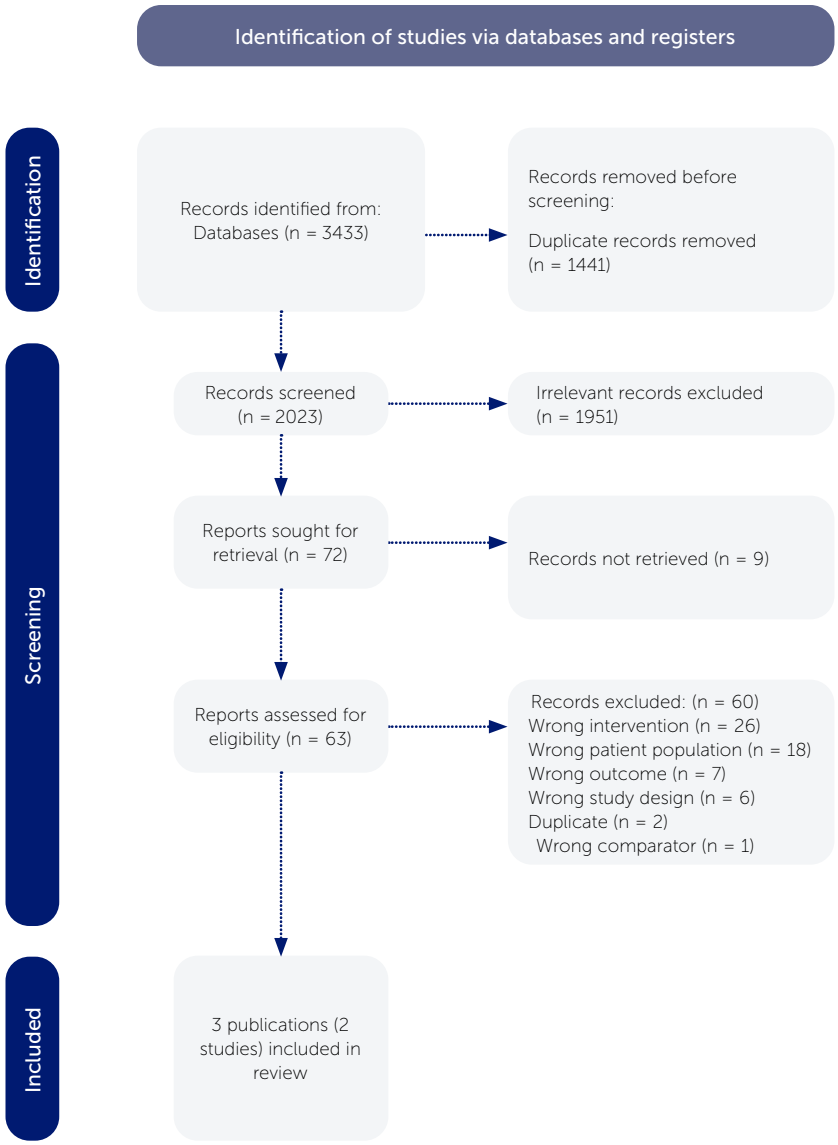
Diagrama PRISMA



Fuente: dorling J, Hewer O, Hurd M, Bari V, Bosiak B, Bowler U, et al. Two speeds of increasing milk feeds for very preterm or very low-birthweight infants: the SIFT RCT. Health Technol Assess. 28 de abril de 2020;24(18):1-94.

Revisión sistemática y metaanálisis. Duración de la lactancia materna exclusiva para bebés prematuros o debajo peso al nacer.

Diagrama PRISMA



Fuente: Yang WC, Lauria ME, Fogel A, Ferguson K, Smith ER. Duration of Exclusive Breastfeeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092H.

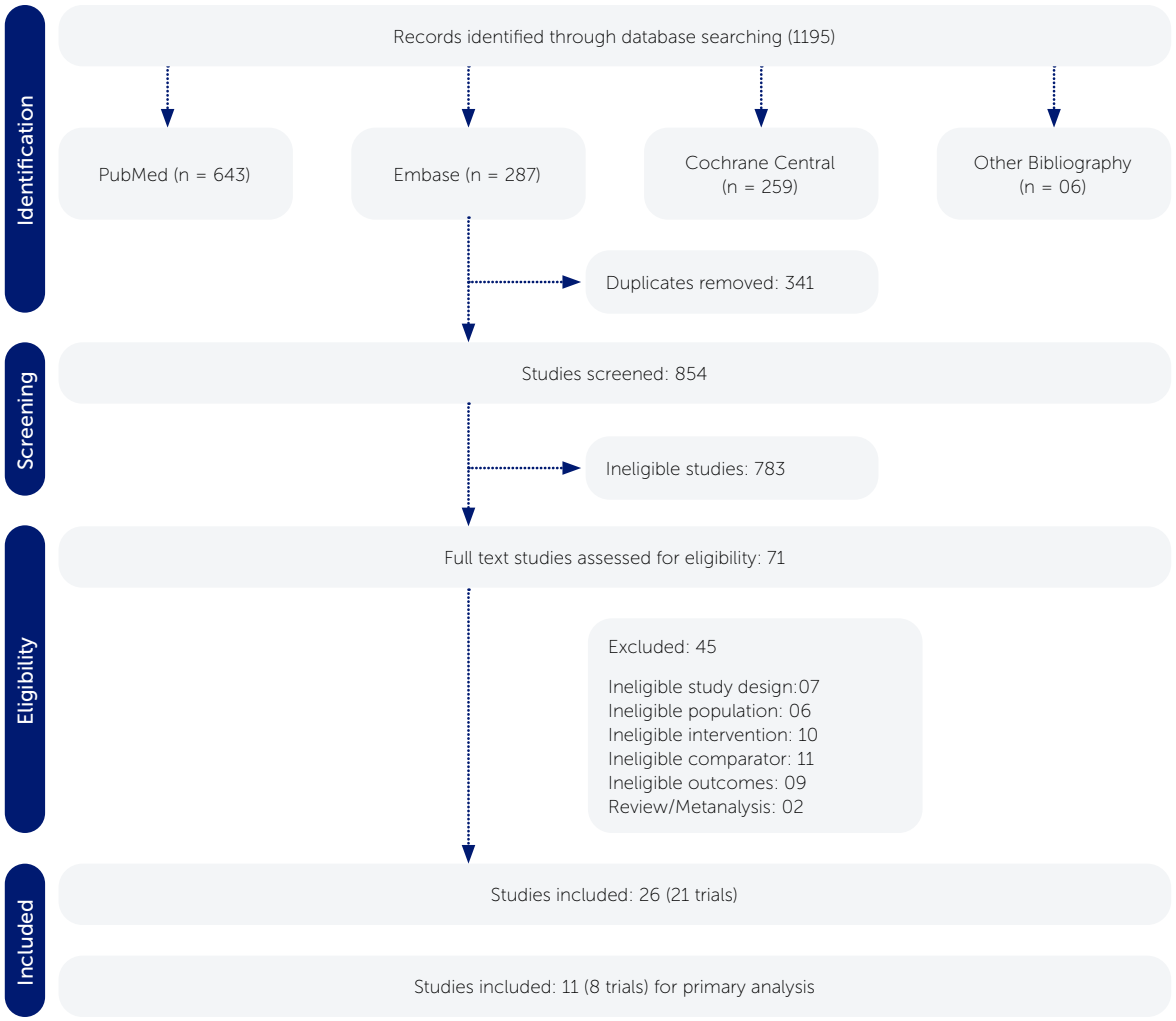
Tabla. Características de los estudios incluidos

Study	Design	Location	Description of intervention			Randomization	Intervention and comparator groups	
			Gestational age	Birth weight	Number		< 6 months group (intervention)	6 month group (comparator)
Dewey 1999	RCT[1]	Honduras	≥ 37 weeks	1500-2500 g	119	Randomization was performed at 16 weeks of age	Complementary feeding plus breastfeeding from 4 months to 6 months	Continued exclusive breastfeeding to 6 months
Gupta 2017	RCT	India	< 34 weeks	Not specified	188[1]	Randomization was performed at corrected age 4 months	Initiated complementary feeding at corrected age 4 months while continued breastfeeding	Continued exclusive breastfeeding until corrected age 6 months, followed by initiation of complementary feeding

RCT, randomized controlled trial; EBF, exclusive breastfeeding.
1Table 3 in Gupta 2017 showed data from 188 cases was available to calculate WAZ, while table 1 showed 202 cases were exclusively breastfeeding at the time of randomization.
Fuente: Yang WC, Lauria ME, Fogel A, Ferguson K, Smith ER. Duration of Exclusive Breastfeeding for Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092H

Revisión sistemática y metaanálisis Suplementación con hierro enteral en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer

Diagrama PRISMA



Fuente: Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, et al. Enteral Iron Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092I

Tabla. Características de los estudios incluidos

Revisión sistemática y metaanálisis . Suplementación con hierro enteral en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Agarwal 2005	India.	Randomized controlled trial.	Low birth weight infants (< 2500 grams), > 37 weeks GA and breast fed 50-80 days old healthy infants.	37 infants were given iron drops (ferric ammonium citrate 25 mg Fe/ mL) and 36 infants received placebo solution identical in dose, colour, and taste.	Primary outcome: hemoglobin concentration at 4 weeks and 8 weeks. Secondary outcome: peripheral smear, serum ferritin, weight, length, head circumference at 4 and 8 week.
Arnon 2009	Israel.	Randomized trial.	Preterm infants (GA < 32 weeks) fed on human milk and in whom enteral intake reached 100 mL/kg/d.	5mg/kg/day of iron polymaltose complex (IPC) was initiated at 2 weeks in 71 infants and at 4 weeks among 63 infants' (comparator). The supplementation was given till 8 weeks in both the groups. All the infants were receiving 25 IU of parenteral Vitamin E supplementation.	Primary: vitamin E (alpha-tocopherol) levels at 2, 4 and 8 weeks of age. Secondary: Serum iron, serum ferritin, hemoglobin level, and reticulocyte count at 2,4 and 8 weeks of age.
Barclay 1991	Scotland.	Randomized trial.	Term or preterm infants low birth weight infant (< 2500 grams).	20 infants were given 7,1 mg/kg/day (13,8 mg of iron daily as iron edetate);16 infants were given 3,6 mg/kg/day (7 mg iron daily as iron edetate);19 infants were not given iron supplementation.	Primary: erythrocyte superoxide dismutase levels at baseline (27 days), 8 weeks, 12 weeks, and 20 weeks postnatal age. Secondary: hemoglobin concentration, reticulocyte count; plasma copper, zinc and ferritin levels; weight, length, and head circumference at baseline (27 days), 8 weeks, 12 weeks, and 20 weeks postnatal age.
Berglund 2010	Sweden.	Randomized controlled trial.	Low Birth weight infants (2000 to 2500 g), preterm infants as well as term infants.	Iron supplementation group: 1 mg/ kg/day or 2 mg/ kg/day in 2 divided doses.	Anthropometric findings: Weight. Length, head circumference. Biochemical markers: Ferritin, hemoglobin, transferrin saturation.
Berglund 2011	Sweden	Randomized controlled trial	Low Birth weight infants (2000 to 2500 g), preterm infants as well as term infants	Iron supplementation group: 1 mg/ kg/day or 2 mg/ kg/day in 2 divided doses.	Auditory brainstem responses measured by (Wave V latency and CCT)
Berglund 2013	Sweden	Randomized controlled trial	Low Birth weight infants (2000 to 2500 g), preterm infants as well as term infants	Iron supplementation group: 1 mg/ kg/day or 2 mg/ kg/day in 2 divided doses.	Neurodevelopmental outcome: Cognitive
Berglund 2015	Sweden	Randomized controlled trial	Low Birth weight infants (2000 to 2500 g),	Iron supplementation group: 1 mg/ kg/day or 2 mg/ kg/day in 2 divided doses.	Neurodevelopmental outcome: Cognitive

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Berglund 2018	Sweden	Randomized controlled trial	Low Birth weight infants (2000 to 2500 g),	Iron supplementation group: 1 mg/kg/day or 2 mg/kg/day in 2 divided doses.	Neurodevelopmental outcome: Cognitive
Berseth 2004	United States	Randomized controlled trial	Preterm infants less than 33 weeks.	Iron supplementation group: approximately 2,4 mg/kg/day of iron (in powdered fortifierwhich providing 15,3 mg/L of iron (n = 96), starting when enteral intake > 100 mL/kg/day. No iron supplementation group: approximately 0,64 mg/kg/day of iron (in another fortifier providing 4,4 mg/L of iron (n = 85)	Morbidities: NEC, Sepsis Anthropometric findings: Weight gain. Biochemical markers: Ferritin
Friel 2001	Canada.	Randomized controlled trial.	Infants with birth weight < 2500 grams.	mg/kg/day enteral iron formula starting when infants weighed 2000 grams and can take oral feed. 29 infants in the control group received a low dose of iron supplementation (2 1 mg/kg/day).	Primary outcomes: Griffith Developmental Assessment score weight, and height. Hemoglobin level, hematocrit, ferritin, transferrin, transferrin saturation, and plasma iron baseline, discharge, Secondary outcomes: malondialdehyde level, plasma zinc, and copper levels, blood cell fragility, catalase level, superoxide dismutase level, and glutathione peroxidase level at baseline, discharge, and 3, 6, 9, and 12 months corrected age.
Franz 2000	Germany.	Randomized controlled trial.	Low birth weight infants (less than 1301 grams).	05 infants were given enteral iron supplementation (2-6 mg/kg/day) as soon as enteral feeding of > 100 mL/kg/day was tolerated.	Primary outcome: serum ferritin and incidence of iron deficiency. Secondary outcomes: transferrin, transferrin saturation, serum iron, reticulocytes, hematocrit, number of transfusions required, and blood volume transfused.
Janson 1979	Sweden.	Randomized controlled trial.	Infants with birth weight < 2000 gr. and gestational age 35 weeks or less.	Early initiation of ferrous succinate (2-3 mg/kg/day) was done among 31 infants and continued till 21 weeks. In the control group, late initiation of ferrous succinate (2-3 mg/kg/day) was started at 12 weeks and continued for 21 weeks.	Primary outcome: serum ferritin at 8 weeks and 6 months of age. Secondary outcomes: hemoglobin concentration, reticulocyte count, platelet count at 8 weeks and 6 months of age.

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Joy 2013	India.	Randomized controlled trial.	Very low birth weight infants and < 37 weeks GA who have reached full enteral feeds of 180 mL/kg.	Colloidal ferric hydroxide at a dose of 2 mg/kg/day of elemental iron PO once daily mixed with expressed breast milk.	Primary outcome: serum ferritin at 12 weeks. Secondary outcome: incidences of neonatal morbidities (ROP), (NEC), and (PVL); and anthropometric parameters (length, head circumference).
Miller 2013	United States of America	Randomized controlled trial	Low birth weight infants who were 27-30 weeks GA who can tolerate 100 ml/kg/day of enteral feedings	41 infants received enteral iron supplementation ranging from 3-12 mg/kg/day 9 an average supplementation of 10,4 mg/kg/day) All the infants were treated with polyvisol (Vitamin E) as a co-intervention.	Anthropometric measurements: length, head circumference, and weight. Neurodevelopmental scores: Bayley scale of infant cognitive, motor, and language, Psychomotor developmental index. Biochemical markers: Ferritin.
Sankar 2009	India.	Randomized controlled trial.	Low birth weight (< 1500 g), preterm infants < 37 weeks GA, fed with expressed breast milk.	Iron supplementation group: 3 mg/kg/day (birth weight 1000 g to 1500 g) or 4 mg/kg/day (birth weight < 1000 g); Formula fed babies received iron-fortified formula (13,6 mg/L).	Morbidities: Sepsis, NEC, ROP, PVL, CLD Anthropometric findings: Weight. Adverse effects: Biochemical markers: Ferritin, hemoglobin.
Steinmacher, 2007	Germany.	Randomized controlled trial.	Low birth weight (< 1301 g), preterm infants < 30 weeks GA.	Early enteral iron supplementation was started at a dose of 2 mg/kg per day of ferrous sulfate as soon as 100 mL/kg per day of enteral feedings were reached. Iron supplementation group: 2 mg/kg/day of iron as ferrous sulfate, commenced as soon as enteral feedings were tolerated (n = 105). No iron supplementation group: 2 mg/kg/day of iron as ferrous sulfate, commenced at 61 days of life.	Neurodevelopmental outcomes (Mental Processing Composite MPC < 71) 2SD = 30 Educational achievement: Qualified for regular schooling Disability scores: Auditory impairment, Visual impairment, Gross Motor Functioning Classification Scale (GMFCS).
Taylor 2013	USA.	Randomized controlled trial.	Infants whose birth weight is less than 1500 grams and who have reached 120 mL/kg per day feedings before 32 weeks of post menstrual age (PMA).	76 infants were given 2 mg/kg enteral iron supplementation and 74 infants were given no iron supplementation.	Primary outcome: Hematocrit at 9 weeks Secondary outcome: (1) number of blood transfusions received between enrolment and 36weeks' PMA, (2) ronchopulmonary dysplasia (3) sepsis (4) necrotizing enterocolitis (NEC)(5) apnoea of prematurity at 36 weeks PMA.

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Halliday 1983	Ireland.	Randomized trial.	Preterm infants (gestational age 28 to 36 weeks).	The first group (early supplementation group) were given 12 mg. of elemental iron daily for the first year, the second group (No iron supplementation group) were given a solution containing ascorbic acid without iron for the first year. Infants in the third group (late iron supplementation group) were given the placebo solution until 8 weeks and thereafter 12 mg of elemental iron daily until aged 1 year.	Primary outcomes: iron intake, hemoglobin concentration, serum iron, serum transferrin, and serum ferritin. Timing: day 3 postnatally, then 3 weeklies until 12 weeks and then at 18, 24, 36, and 54 weeks postnatal.
Coles 1954	United Kingdom.	Randomized trial.	Preterm infants (no cut off specified) All infants were fed with either breast feed or evaporated formula feed.	Group I: Control group. Group II: received Cobalt Sulphate 10mg daily. orally, from 1st to 12th days of life. Group III: received Cobalt Sulphate 10mg daily orally, from 4 to 8 weeks. Group IV: received 20 mg with 45 mg of ferrous sulphate from four to eight weeks.	Primary outcomes: hemoglobin concentration and red blood cell count. Timing: birth, 1 week, 2 weeks, 1 month, monthly to 6 months, at 9 months and 1 year postnatal.
Vandelagemaat 2014	Netherlands	Randomized controlled trial	preterm infants (GA < 32 weeks) and low birth weight (< 1500 grams)	54 preterm infants were fed on postdischarge formula (PDF) containing 1,0 mg iron/100 mL, 48 preterm infants were fed on standard formula (TF) containing 0,8 mg iron/100 mL and 50 infants were fed on human milk without iron supplementation.	Biochemical indices: Hemoglobin, hematocrit, mean corpuscular volume (MCV), red cell distribution width (RDW), ferritin level at term, 3- and 6-months post-term and anthropometric measurements: weight, length and head circumference at term, 3 and 6 months post-term.

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Ferlin 1998	Brazil	Quasi randomized trial	Low birth weight (< 1600 g),	Group I: 10 infants were given placebo. supplementation. Group II:10 infants were given iron. supplementation of 4 mg/kg/day of iron (as 29 ferrous sulphate), with 25 IU/day of vitamin E supplementation. Group III: in 10 infants iron supplementation of 4 mg/kg/day of iron (as ferrous sulphate). Group IV: 10 infants were supplemented with 25 IU of vitamin E.	Primary outcomes: blood hemoglobin concentration and hematocrit at 24-72 hours of age and 2 months of age. Secondary outcomes: Growth parameters weight, length, and head circumference; blood parameters: reticulocytes, platelets and red cell resistance to hydrogen peroxide at 24-72 hours of age and 2 months of age.
Miller 2006	United States of America.	Quasi randomized trial.	Infants of gestational age 24-32 weeks tolerating enteral feedings of 70 mL/kg/day.	16 infants were supplemented with iron range 3-12 mg/kg/day (average 7 mg/kg/day) depending upon their zinc protoporphyrin to heme ratio (ZnPP/H) and 16 other infants in the control group were not supplemented with iron.	Status of ZnPP/H; Blood indices: ferritin, iron, total iron-binding capacity, transferrin receptors; Adverse outcomes: by indicators of oxidative injury i.e. blood and urine isoprostanes.
Iwai 1986	United States of America.	Quasi randomized trial.	Low birth weight infants of gestational age 30-40 weeks with birth weights ranging from 1000-2499 g.	30 infants who were prior weaned on mother's milk were given infant formula containing 8 mg/L iron. 15 infants were given breast milk without any iron supplementation.	Hemoglobin, mean corpuscular volume, serum Iron, serum ferritin and TIBC assessed at 1,4,12 and 26 weeks.

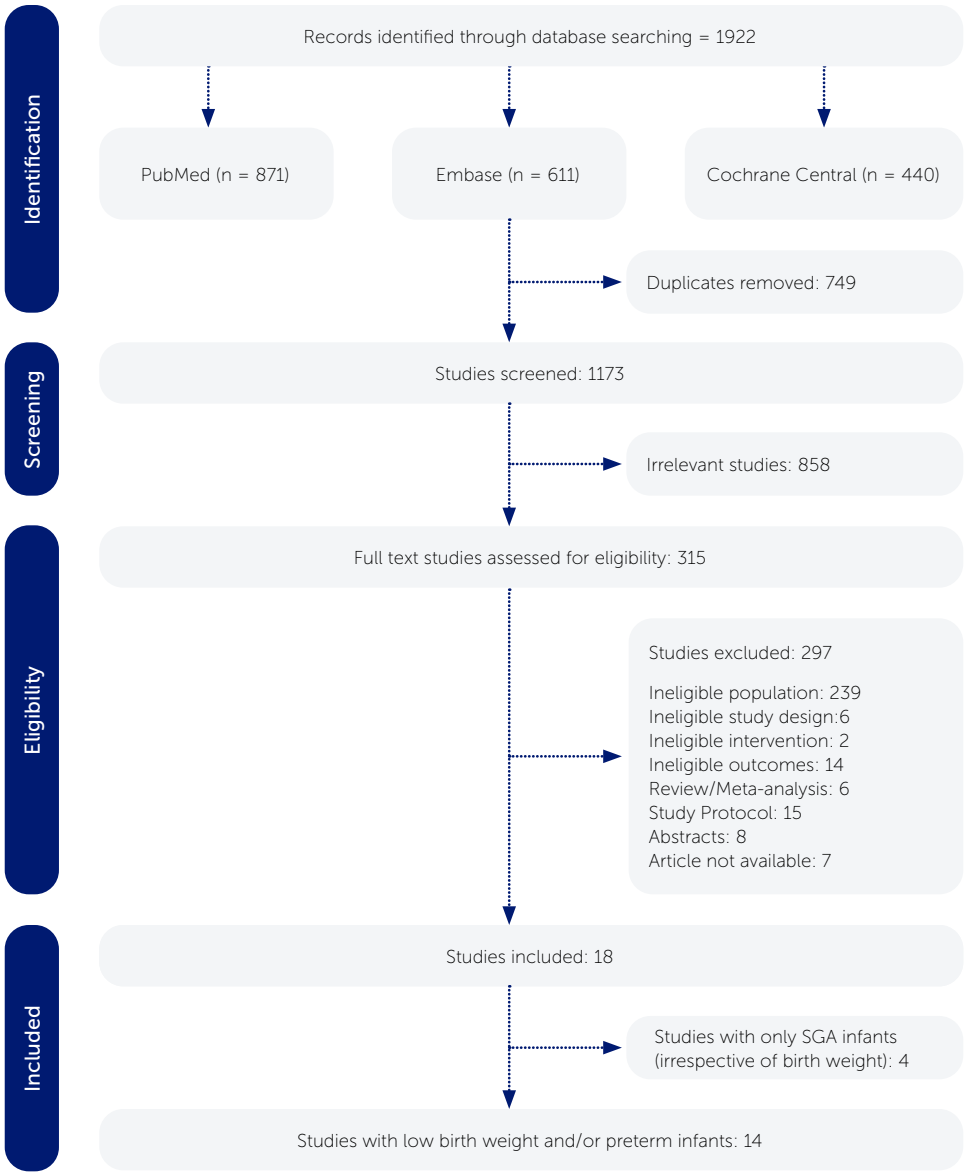
Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Diamond 1958	United states of America.	Quasi randomized trial.	premature infants.	Group 1: 16 infants were supplemented 12 mg/kg/ day of iron (as 75 mg per day of ferrous sulphate) and 2 mg/kg/day of cobalt chloride. 32 Group 2: in 12 infants, approximately 12 mg/kg/day of iron (as 75 mg per day of ferrous sulphate) (n = 12) was supplemented. Group 3: in 16 infants no supplementation of iron.	Hemoglobin, level measured monthly up to 6 months.
Lundstorm 1977	Finland	Quasi randomized trial	Birth weight: 1050 g to 2000 g, gestational age no cut off specified.	Infants in iron supplementation group were given ferrous sulphate drops at a dose of 2 mg elemental iron/ kg/day between feedings starting at two weeks of age. Those in no iron supplementation group did not receive iron unless there is laboratory evidence of anaemia.	Primary outcomes: hemoglobin concentration, serum iron, total iron binding capacity, serum ferritin, reticulocyte count, platelet count Timing: 2 weeks, 1 month postnatal, then monthly until 6 months postnatal

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Reedy 1952	USA	Quasi rando-mized trial	Preterm infants, birth weight 2268 g or below, Fed with breast milk initially, and mostly changed later to a formula feed	Iron supplementa-tion group (Group 1): approximately 1,3 mg/kg/day of iron until discharge, then approximately 5,4 mg/kg/day of iron, as iron mixture. The iron mixture consisted of a mixture of liver concentrate, copper sulfate, iron and ammonium citrate (Elemental iron 66 mg per ounce, or approximately 2,3 mg/mL), at a dose of 15 drops (Approxima-tely 1,4 mg iron) per day as inpatients, and 1 teaspoon (approxi-mately 11,5 mg) per day from discharge (at standard discharge weight of 2126 g) (n = 30) Control group: no supplement or placebo (n = 32) Short duration group: iron mixture for the first three months only (n = 17)	Primary outcomes: red cell count, hemoglobin, reticulocyte count, leukocyte count, eosinophil count Secondary outcome: weight Timing: 24 to 48 hours postnatal, every 7 days while inpatients, then monthly as outpatients until 12 months postnatal

Fuente: Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, et al. Enteral Iron Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092I.

Revisión sistemática y metaanálisis Suplementación enteral de zinc en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer

Diagrama PRISMA



Fuente: Sinha B, Dudeja N, Chowd hury R, Choudhary TS, Upadhyay RP, Rongsen-Chandola T, et al. Enteral Zinc Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092J

Tabla. Características de los estudios incluidos

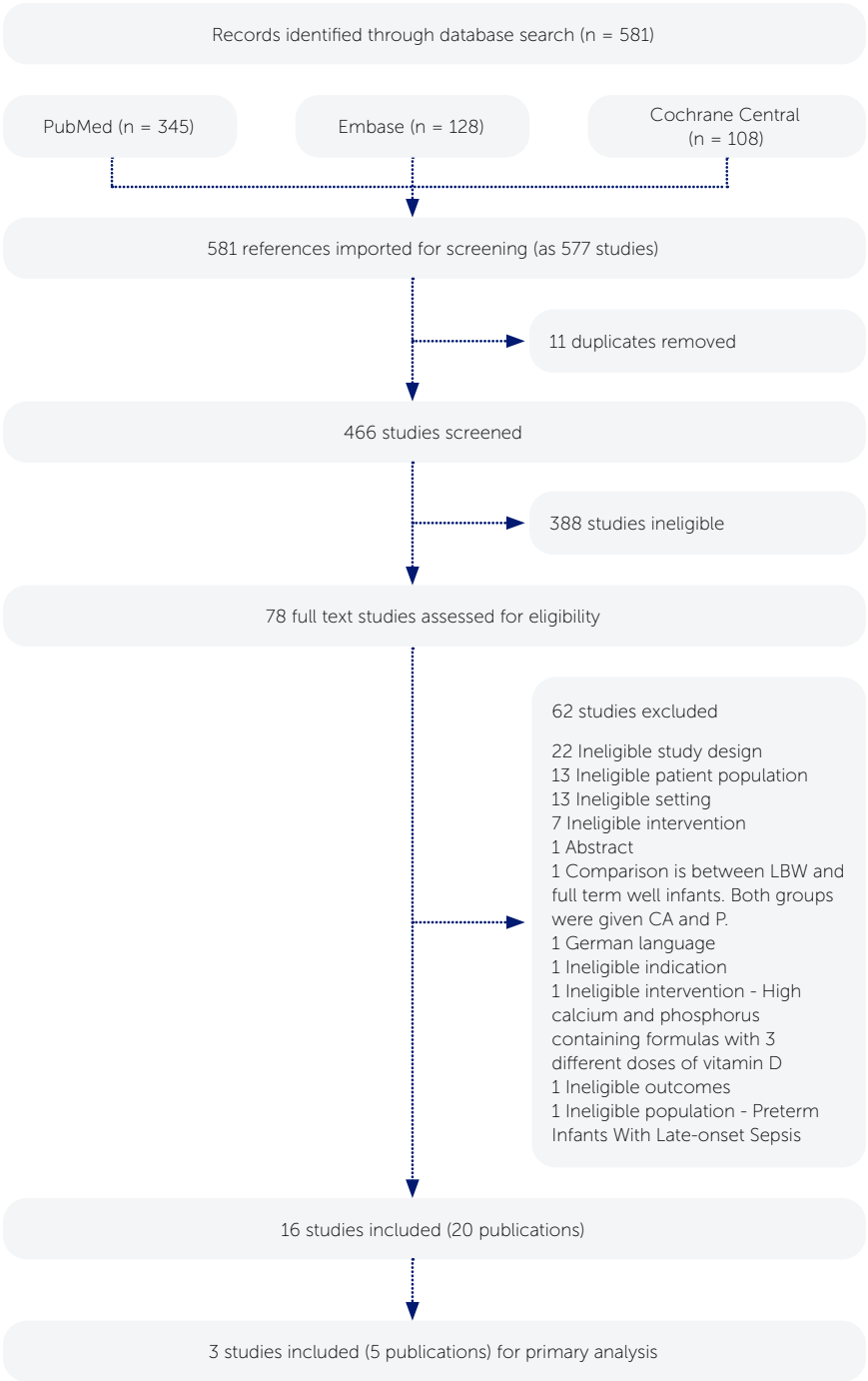
Author, study design	Population	Intervention	Sample Size
El Farghali O 2015, single center RCT, Egypt	All LBW 1500 to 2500 g neonates, term or preterm with gestational age > 28 weeks	Oral zinc therapy at a dose of 10 mg/day vs. placebo	200
Mathur NB 2015, single-center, RCT, India	All Preterm < 37 weeks neonates less than 7 Days old. Weight at baseline mean (SD)- Intervention group: 1603,1 (452) g Control group: 1630,8 (479) g	Elemental zinc 2 mg/kg/day in the form of zinc gluconate vs.no zinc supplement. Both groups received multivitamin supplementation	100
McDonald 2015, RCT, Tanzania	All infants aged 1-35 months Subgroup of infants with birth weight <2500 gm were included in this analysis	[Zinc Or Zinc + multivitamin] vs. [Placebo or Placebo+ multivitamin] Dose of zinc: 5 mg/day	82
Terrin G 2013, single-center RCT, Italy	All very-low-birth-weight (VLBW) neonates (birth weight 401–1500 g) or a gestational age of 24 to 32 wk	Zinc sulfate 9 mg/day + multivitamin syrup] vs. only multivitamin syrup	203
Ram Kumar 2012, single center, RCT, India	Neonates with birth weight < 1500 g on enteral feed of at least 30 ml/kg/day, GA, mean (SD): intervention group: 34,8 + 2,8 weeks Control group: 34,6+2,9 weeks	Zinc: 10 mg versus placebo	101
Aminisani 2011, Single center, RCT, iran	All low birth weight (<2500 g) infants,GA, mean (SD): intervention group: 33,5±2,5 Weeks. Control group: 34,1±2,1 weeks	Zinc: 5 mg with multivitamin versus multivitamin only	90
Islam 2010, single-center RCT, Bangladesh	Appropriate for date preterm infants weighing between 1000 to 2500 g GA, mean (SD): not specified	Zinc: 2 mg/kg/day with Multivitamin versus multivitamin preparation without zinc for 6 weeks.	100
Jimenez 2007, single center, RCT, Spain	Low birth weight infants < 2500 g GA, mean (SD): not specified	Zinc: 10 mg/day versus placebo	212
Taneja S 2009, RCT, India	Term low birth weight infants (< 2500 gm) GA, mean (SD): not specified	Zinc: 5 mg/day versus placebo (after 6 months Zn dose: 10 mg/day)	2052 (< 2500 g: 1404)
Tielsch 2007, community based, cluster randomized trial,Nepal	Children aged 1–35 months Infants with birth weight (< 2500 gm were included in the analysis	Zinc OR Zinc and IFA versus Placebo Or Placebo and IFA Zinc dosage: 5 mg daily in children < 12 months, 10 mg daily in children > 12 months	43124 Total 6899 LBW infants (< 2500 gm)
Sur D 2003, single-center RCT, India	LBW infants < 2500 g irrespective of gestational age GA, mean (SD): not specified	Zinc: 5 mg/day of elemental zinc in Vitamin B-complex syrup versus placebo (vitamin B complex syrup)	100
Lira 1998, single Center, part randomized trial, Brazil	Singleton, low birth weight infants weighing 1500–2499 g who had a gestational age of 37–42 weeks	Zinc: 1 mg/day or 5 mg/day versus Placebo	205

Author, study design	Population	Intervention	Sample Size
Ashworth 1998, single-center, part randomized trial, Brazil	Singleton, low birth weight infants weighing 1500–2499 g who had a gestational age of 37–42 weeks	Zinc: 1 mg/day or 5 mg/day versus Placebo	205
Cho 2019, quasi Randomized trial, south Korea	Preterm and term children with Non-Organic Failure-To-Thrive. We included the subgroup of preterm infants in the analysis. BW, mean (SD): intervention group: 1,3+0,6 kg; Control group: 1,6+ 0,6 kg	Zinc: 5 mg/day versus no zinc supplementation	Overall: 105 Preterm infants: 39

Fuente: Sinha B, Dudeja N, Chowdhury R, Choudhary TS, Upadhyay RP, Rongsen-Chandola T, et al. Enteral Zinc Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092J.

Revisión sistemática y un metanálisis. Suplementación enteral de vitamina D en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer

Diagrama de estudios incluidos



Fuente: Kumar M, Shaikh S, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, et al. Enteral Vitamin D Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092K.

Tabla. Características de los estudios incluidos

Review: Enteral Vitamin D Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Backström 1999a	Finland	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): 1371+298 in control and 1423+46 in intervention arm • Gender [boys, n (%)]: 12 (54,5 %) in control and 11 (47,8 %) in intervention arm • Number of participants: 45 (22 in control and 23 in intervention arm)	Two groups received Vitamin D supplementation of 500 or 1000 IU/day from the time of tolerance of full enteral nutrition until 3 months of chronological age. Then infants of both vitamin D groups were randomized into groups receiving either unsupplemented breast milk (Ca P–) or breast milk supplemented (Ca P+) (108 mg/kg per day of calcium and 53 mg/kg per day of phosphorus) until they reached a body weight of 2000 g.	Weight in grams @ 3 months, in kg @ 9 to 11 years Length/Height (cm) @ 3 months and @ 9 to 11 years Plasma 25HD @ 3 months Plasma 1,25HD @ 3 months Bone Mineral Content (g/cm) @ 3 months Pubertal status by Tanner Bone Mineral Content, lumbar spine in gms @ 9 to 11 years of age Bone Mineral Content, distal radius in gms @ 9 to 11 years of age Bone Mineral Content, radial shaft in gms @ 9 to 11 years of age Bone Mineral Density, lumbar spine in gms/cm2 @ 9 to 11 years of age Bone Mineral Density, distal radius in gms/cm2 @ 9 to 11 years of age Bone Mineral Density, radial shaft in gms/cm2 @ 9 to 11 years of age Bone Mineral Apparent Density, lumbar spine in gms/cm3 @ 9 to 11 years of age
Backström 1999b	Finland	RCT	• Gestational age (median and range): 30,3 (26,7–32,6) in group A and 30,6 (24,7–32,9) in group B • Gender: NR • Number of participants: 39 (21 in group A and 18 in group B)	• 200 IU/kg of body weight/day up to a maximum of 400 IU/day (group A) • 960 IU/day (group B) from the time infants tolerated full enteral nutrition until they were 3 months old	Weight (g) @ 3 months and 6 months corrected age Length (cm) @ 3 months and 6 months corrected age Head circumference (cm) @ 3 months and 6 months corrected age 25(OH)D @ 6 weeks and 12 weeks chronological age 25(OH)D @ 3 months and 6 months corrected age 1,25(OH)2D @ 6 weeks and 12 weeks chronological age 1,25(OH)2D @ 3 months and 6 months corrected age Forearm shaft: Bone Mineral Content @ 3 months and 6 months Forearm shaft: Bone Mineral Density @ 3 months and 6 months Distal forearm: Bone Mineral Content @ 3 months and 6 months Distal forearm: BMD @ 3 months and 6 months

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Evans 1989	Canada	RCT	• Gestational age (median and range): 31,8 (25-37) in control group and 31,0 (25-40) in experimental group • Gender: NR • Number of participants: 81 (40 in control and 41 in experimental group)	Daily oral supplement of either 2000 IU vitamin D2, begun by 72 hours of postnatal age (experimental group), or 400 IU vitamin D2, begun once oral feedings were established (control group)	25(OH)D levels @ 6 weeks Radiographic bone mineralization scores @ 6 weeks Serum osteocalcin @ 6 weeks
Aly 2019	Egypt	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): 31,4+1,2 in low dose and 31+1,1 in high dose group • Gender [male, n (%)]:13 (65 %) in low dose and 13 (65 %) in high dose group • Number of participants: 40 (20 in low dose and 20 in high dose group)	• Low-dose group received the standard dose of vitamin D3 supplementation (400 IU/day) • High-dose group received a higher dose of vitamin D3 supplementation (800 IU/day) Supplementation was given at the allotted doses to both groups once enteral feed for an infant reached 100 mL/kg/day with no clinical or laboratory evidence of sepsis.	Changes in T regulatory cells percentage @ 1 week and 4 weeks Length of hospital stay (in days)
Bozkurt 2017	Turkey	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): 28,8 ± 1,8 in 400 IU group, 29 ± 1,9 in 800 IU group and 28,7 ± 1,9 in 1000 IU group • Gender [male, n (%)]:19 (47,5 %) in 400 IU group, 19 (46,3 %) in 800 IU group and 19 (47,5 %) in 1000 IU group • Number of participants: 121 (40 in 400 IU group, 41 in 800 IU group and 40 in 1000 IU group) • Inclusion criteria: Preterm infants with gestational age 24 to 32 weeks admitted to neonatal intensive care unit and achieved at least 75 % of total nutrition by enteral feedings in postnatal 2 weeks	• Oral Vitamin D3 dose of, 1) 400 IU/day; 2) 800 IU/day; 3) 1000 IU/day • The intervention was started after blood sampling (after randomization) and continued until 36 weeks PMA • Administered once daily through orogastric tube or orally either directly or mixed with enteral feedings. For those discharged before 36 weeks PMA, the study drug was given by the mother as prescribed daily.	Respiratory Distress Syndrome (RDS) Late onset sepsis - Clinical sepsis Late onset sepsis - Culture proven sepsis Broncho Pulmonary Dysplasia 25(OH)D (ng/mL) @ 36 weeks PMA Serum Ca (mg/dL) @ 36 weeks PMA Serum phosphorus (mg/dL) @ 36 weeks PMA Serum ALP (IU/L) @ 36 weeks PMA Serum PTH (pg/ml) @ 36 weeks PMA Urine Ca/Cr @ 36 weeks PMA Vit D insufficiency (< 30 ng/mL) @ 36 weeks PMA Vit D deficiency (< 20 ng/mL) @ 36 weeks PMA Discharge weight (grams) Discharge head circumference (cm) Days in hospital

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Tripto 2020	Israel	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): (35 + 3) ± (1 + 2) in control and (35 + 3) ± (1 + 2) in intervention group • Gender [male, n (%)]: 11 (44 %) in control and 10 (40 %) in intervention group • Number of participants: 50 (25 in control and 25 in intervention group) • Inclusion criteria: Preterm infants born at 32 + 6 to 36 + 6 weeks of gestation, up to 72 hours after delivery	• Intervention group received 800 IU of vitamin D3 per day • Control group received 400 IU of vitamin D3 per day Initiated after randomization (birth to 72 hours of birth) until 1 year of age	Vitamin D levels (nmol/L) @ baseline, 6 months and 12 months
Hanson 2015	USA	RCT	• Gestational age (mean): 30,5 in 400 IU and 29,4 in 800 IU group • Gender [male, n (%)]: 9 (56,3 %) in 400 IU and 8 (50,0 %) in 800 IU group • Number of participants: 32 (16 in 400 IU and 16 in 800 IU group)	• 400 IU/day of vitamin D3 (standard of care at the time of the study) • Higher dose group who received 800 IU/d of vitamin D3 Given daily from birth till 8 weeks	25(OH)D3 (ng/mL) in cord blood and @ 8 weeks Vitamin D binding protein (mg/L) in cord blood and @ 8 weeks Free vitamin D (calculated) in cord blood and @ 8 weeks
Hanson 2011	USA	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): 36,5+2,5 in placebo and 36,4+2,3 in intervention group • Gender [male, n (%)]: 17 (65,4 %) in placebo and 15 (57,7 %) in intervention group • Number of participants: 52 (26 in placebo and 26 in intervention group)	400 IU/day vitamin D3 using the Mead-Johnson formulation D-Vi-Sol	25(OH)D levels (ng/mL) in cord blood and @ days 7, 14 and discharge
Hanson 2016	USA	RCT	• Gestational age (mean): 30,5 in 400 IU and 29,4 in 800 IU arm. • Gender [male, n (%)]: 9 (56,3 %) in 400 IU and 8 (50,0 %) in 800 IU group • Number of participants: 32 (16 in 400 IU and 16 in 800 IU group)	• 400 IU/day of vitamin D3 (standard of care at the time of the study) • Higher dose group who received 800 IU/d of vitamin D3 Given daily from birth till 8 weeks and/or discharge	25(OH)D3 (ng/mL) in cord blood @ birth, @ week 4 and week 8 3-epi-25(OH)D3 (ng/mL) in cord blood @ birth, @ week 4 and week 8 Percentage of 25(OH)D3 as 3-epi-25(OH)D3 in cord blood @ birth, @ week 4 and week 8 24,25(OH)2D3 in cord blood @ birth, @ week 4 and week 8 Ratio of 25(OH)D:24,25(OH)2D3 in cord blood @ birth, @ week 4 and week 8

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Hibbs 2018	USA	RCT	• Gestational age (median and RIQ): 33,0 (31,4-35,3) in Sustained Vitamin D Supplementation and 33,5 (32,0-35,2) in Diet-Limited supplementation group • Gender [male, n (%)]: 77/153 (50,3) in Sustained Vitamin D Supplementation and 89/146 (61,0) • Number of participants: 300 (153 in Sustained Vitamin D Supplementation and 147 in Diet-Limited supplementation group)	In both groups, infants received an open-label multivitamin, which provided 400 IU/d of vitamin D until they were receiving 200 IU/d or more from formula or human milk fortifiers. When they were ingesting 200 IU/d or more of vitamin D, they received blinded study drug, which provided 400 IU/d of cholecalciferol (sustained group) or placebo (diet-limited group). Study drug was continued until 6 months adjusted gestational age unless the infant continued to be exclusively fed human milk.	Parent-reported recurrent wheezing (≥2 episodes of wheezing with or without an infection) by 12 months adjusted age Diagnosis of asthma Diagnosis of eczema Diagnosis of food allergy Pollen or dust allergy Positive panel of IgE antibodies (≥0,35 kA/L) at 12 months Positive modified Asthma Predictive Index Any pediatrician sick visit Respiratory sick visit Any emergency department visit Respiratory emergency department visit Respiratory non-ICU hospitalization Respiratory ICU hospitalization Any adverse events Any adverse events - Asthma or wheezing Any adverse events - Upper respiratory Any adverse events - Lower respiratory Any adverse events - Other infections Any adverse events - Rash Any serious adverse event Eosinophils >4 % at 12 mo Calcium >10,7 mg/dL, @ 3 months and 6 months Alkaline phosphatase >500 U/L, @ 3 months and 6 months Tibial speed of sound at 12 months
Kislal 2008	Turkey	RCT	• Gestational age (mean): 29,7 in 200 IU, 29,9 in 400 IU and 29,4 in 800 IU group • Gender [male, n (%)]: 3 (27,3 %) in 200 IU, 8 (53,3 %) in 400 IU and 5 (45,5 %) in 800 IU group • Number of participants: 37 (11 in 200 IU, 15 in 400 IU and 11 in 800 IU group)	Three different doses of vitamin D, 200 IU/kg (group 1), 400 IU/kg (group 2) and 800 IU/kg bodyweight/day (group 3), were administered between 15th day of birth until the 30th day of birth	Ca (mg/dL) @ baseline and after intervention P (mg/dL) @ baseline and after intervention ALP (U/L) @ baseline and after intervention OC (ng/mL) @ baseline and after intervention DPD (nmol/mmol Cr) @ baseline and after intervention

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Geeta 2011	India	RCT	• Age (mean and standard deviation): NR • Gender [female, n (%)]: 551 (53 %) in vitamin D and 558 (54 %) in placebo group • Number of participants: 2079 (1039 in vitamin D and 1040 in placebo group)	Infants were randomised to receive each week, starting at 7 days of age and continuing to 6 months (maximum of 25 doses), either 35 µg (1400 IU) granulated vitamin D3 (cholecalciferol), which is the Food and Agriculture Organization/World Health Organization recommended nutrient intake of 5 µg (200 IU) per day,14 or an identical appearing and tasting placebo (both prepared	Calcidiol level (nmol/L) Type of deficiency - Severe (< 25 nmol/L) Type of deficiency - Mild (10-20 nmol/L) Type of deficiency - Adequate (> 50 nmol/L) Weight Length Weight/length Head circumference Arm circumference Number (%) with z scores ≤ 2: Weight Number (%) with z scores ≤ 2: length Number (%) with z scores ≤ 2: Weight/length Number (%) with z scores ≤ 2: Head circumference Number (%) with z scores ≤ 2: Arm circumference
Mathur 2016	India	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): 33,4 + 1,1 in group 1 and 33,6 + 1,6 in group 2 • Gender [male, n (%)]: 17 (68 %) in group 1 and 15 (60 %) in group 2 • Number of participants: 50 (25 in group 1 and 25 in group 2)	Group 1 received a daily oral vitamin D supplementation of 400 IU, while Group 2 received 1000 IU. From enrollment to 6 weeks	Calcium (mg/dL), @ enrollment and 6 weeks Phosphorus (mg/dL), @ enrollment and 6 weeks Alkaline Phosphatase (IU/L), @ enrollment and 6 weeks 25OHD (ng/ml), @ enrollment and 6 weeks Parathormone (pg/mL), @ enrollment and 6 weeks 25OHD 15–20 ng/mL: PTH <60/ PTH > 60 25OHD 20–32 ng/mL: PTH <60/ PTH > 60 25OHD > 32 ng/mL: PTH <60/ PTH > 60 Weight gain (g) Velocity of weight gain (g/day) Length gain (cm) Velocity of length gain (cm/week) Head circumference gain (cm) Velocity of gain in head circumference (cm/week) Grading of skeletal hypomineralization – Normal, Grade 1, Grade 2 and Grade 3

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Natarajan 2013	India	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): 32,4+1,9 in 800 IU and 32,5+1,8 in 400 IU group • Gender [male, n (%)]: 26 (54 %) in 800 IU and 28 (58 %) in 400 IU group • Number of participants: 96 (48 in 800 IU and 48 in 400 IU group)	Oral vitamin D3 at a dose of 800 or 400 IU/day, given daily from enrolment to 3 months	VDD (< 20 ng/mL), @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Vitamin D severe deficiency (< 5 ng/mL), @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Serum calcium (mg/dL), @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Serum phosphorus (mg/dL), @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Serum ALP (IU/L), @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Serum PTH, pg/mL, 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA UCa/Cr, @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA UCa/Cr > 0,8, @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Nephrocalcinosis, @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Weight (g), @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Length (cm), @ 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Occipitofrontal circumference (cm), 40 + 2 weeks' PMA and 3 months' CA Bone Mineral Content (g), @ 3 months' CA Bone Mineral Density (g/cm2), @ 3 months' CA
Salas 2018	USA	RCT	• Gestational age (median and IQR): 26 (24 – 27) in placebo, 26 (24 – 27) in 200 IU and 25 (24 – 26) in 800 IU arm. • Gender [male, n (%)]: 12/28 (43 %) in placebo, 12/22 (55 %) in 200 IU and 6/20 (30 %) in 800 IU arm • Number of participants: 70 (28 in placebo, 22 in 200 IU and 20 in 800 IU arm)	Infants received either placebo, a vitamin D dose of 200 IU/day, or a vitamin D dose of 800 IU/day from day 1 of enteral feeding to postnatal day 28	Neuro Developmental Impairment Cognitive impairment Language impairment Use of asthma medications up to 3 months prior to follow-up visit Use of supplemental oxygen up to 3 months prior to follow-up visit Mortality Cognitive score Language score 25(OH)D (ng/mL), @ 28 days 25(OH)D (nmol/L), @ 28 days

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Taheri 2014	Iran	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): All participated infants had GA of 26 to 36 weeks. • Gender: NR • Number of participants: 60	200 IU/d vitamin D (group1) and 400 IU/d vitamin D (group2) since they tolerated full enteral nutrition. Given daily till 6 to 8 weeks	Reduced Bone Content Fraying Increased Distance of Metaphyseal Reduced Bone Density Wide fontanels Widening of the wrist Harrison groove Craniotabes Serum Ca Serum Phosphorus Serum Alkaline Phosphate Serum 25(OH)D
Tergestina 2016	India	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): 31,27 ± 1,53 in 400 IU and 31,20 ± 1,65 in 1000 IU group • Gender [male, n (%)]: 27 (45 %) in 400 IU and 32 (53,3 %) in 1000 IU group • Number of participants: 120 (60 in 400 IU and 60 in 1000 IU group)	When babies reached enteral feeds of 100 mL/kg/day, they were randomized to receive either 400 or 1000 IU of cholecalciferol orally. Given daily until 6 weeks	Vitamin D (< 5 ng/dL), @ baseline (48 hrs) and 40 weeks CGA Vitamin D (< 15 ng/dL), @ baseline (48 hrs) and 40 weeks CGA Vitamin D (15 to 20 ng/dL), @ baseline (48 hrs) and 40 weeks CGA Vitamin D (20 to 100 ng/dL), @ baseline (48 hrs) and 40 weeks CGA PTH (< 48 pg/mL) @ 40 weeks CGA PTH (> 48 pg/mL), @ 40 weeks CGA Calcium (mg/dL), @ baseline (48 hrs) and 40 weeks CGA Phosphorus (mg/dL), @ baseline (48 hrs) and 40 weeks CGA ALP (IU), @ baseline (48 hrs) and 40 weeks CGA Vitamin D (ng/mL), @ baseline (48 hrs) and 40 weeks CGA PTH (pg/mL), @ 40 weeks CGA

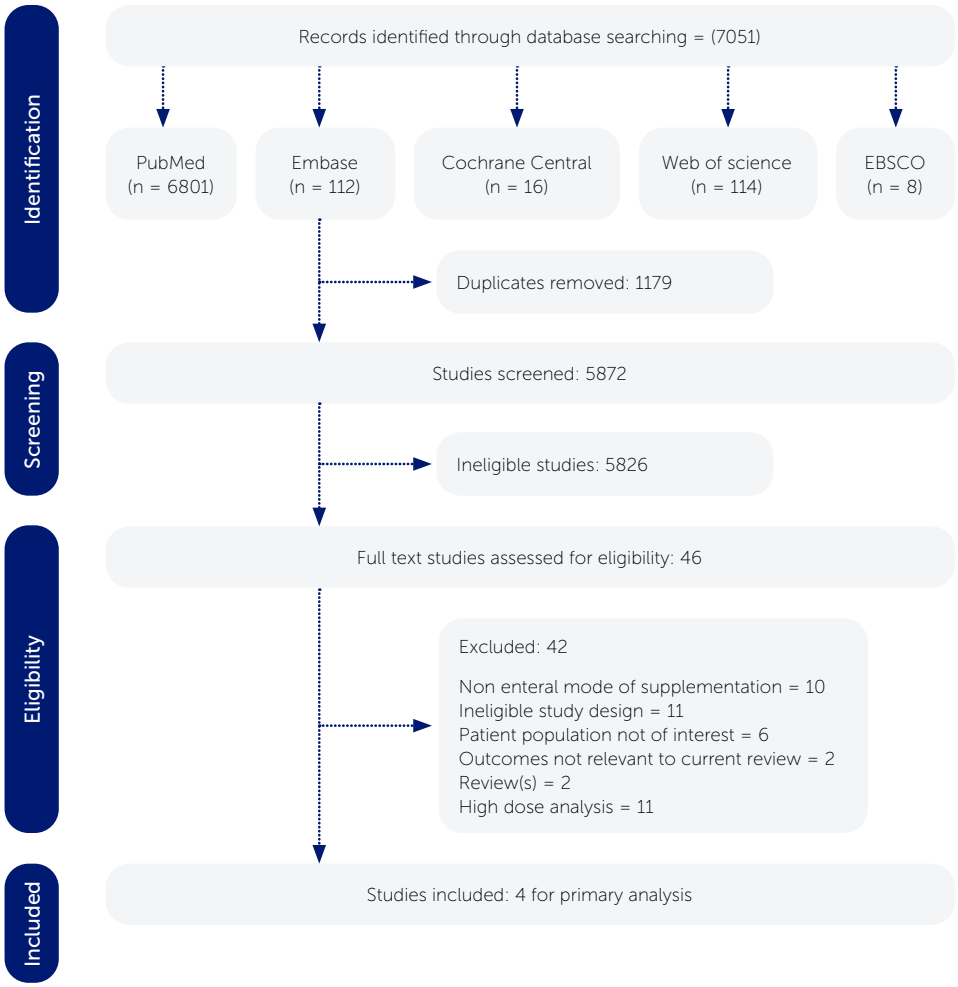
Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Geeta 2015	India	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): NR • Gender [female, n (%)]: 227 (51 %) in vitamin D and 248 (53 %) in placebo arm • Number of participants: 912 (446 in vitamin D and 466 in placebo arm)	Infants were randomised to receive each week, starting at 7 days of age and continuing to 6 months (maximum of 25 doses), either 35 µg (1400 IU) granulated vitamin D3 (cholecalciferol), which is the Food and Agriculture Organization/World Health Organization recommended nutrient intake of 5 µg (200 IU) per day,14 or an identical appearing and tasting placebo (both prepared by Cadilla Pharmaceuticals, Gujarat, India)	Reported illness in the past 3 days Has visited the doctor in the past month Has ever stayed in hospital Proportion below age specific Ages and Stages Questionnaire (ASQ) passing score Weight (kg) WAZ Height (cm) HAZ BMI (kg/m2) BMIZ Waist circumference (cm) Hip circumference (cm) MUAC (cm) Thigh circumference (cm) Triceps skinfold (mm) Subscapular skinfold (mm) Arm muscle area (cm2) % Fat mass Fat mass index (kg/m2) Fat-free mass index (kg/m2) ASQ gross motor score Minimum time to run 20m (s) Maximum no. squats in 15 seconds Maximum no. push-ups in 15 seconds Maximum grip strength (kg)
Fort 2016	USA	RCT	• Gestational age (mean and standard deviation): 25,5+1,4 in placebo, 25,3+1,4 in 200 IU and 25,1+1,6 in 800 IU arm. • Gender [male, n (%)]: 16 (44 %) in placebo, 15 (44 %) in 200 IU and 14 (47 %) in 800 IU arm • Number of participants: 100 (36 in placebo, 34 in 200 IU and 30 in 800 IU arm)	• Placebo (intake of approximately 200 IU/d in parenteral nutrition or feeds) • 200 IU supplement (daily intake of approximately 400 IU attributable to 200 IU supplement + 200 IU in parenteral nutrition or feeds) • 800 IU supplement (daily intake of approximately 1000 IU attributable to 800 IU supplement +200 IU in parenteral nutrition or feeds).	Vitamin D deficiency (< 20 ng/mL) Respiratory distress síndrome Death or BPD, @ 36 weeks NEC Early onset sepsis (≤ 72 h) Late onset sepsis (> 72 h) Meningitis, culture positive Death, @ ≤ 36 weeks 25(OH) vitamin D concentration, @ postnatal day 28 Days until birth weight regained

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Berry 2017	USA	RCT	• Gestational age (median and IQR): 31 (2) in 400 IU and 30,35 (5,35) in 800 IU group • Gender (female): 43 % in 400 IU and 50 % in 800 IU group • Number of participants: 32 (16 in 400 IU and 16 in 800 IU group)	Infants were randomized to receive either 400 IU or 800 IU of vitamin D3 enterally with the initiation of enteral feedings in addition to parenteral MVI while on parenteral nutrition and enteral vitamin D from breast milk and human milk fortifier or preterm formula	25(OH)D (nmol/L), @ 4 weeks and 8 weeks PTH (pg/mL), @ 4 weeks and 8 weeks Ca (mg/dL), @ 4 weeks and 8 weeks Length of Stay (days)

Fuente: Kumar M, Shaikh S, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, et al. Enteral Vitamin D Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092K.

Revisión sistemática y un metanálisis. Suplementación enteral de vitamina A en dosis bajas en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer para prevenir la morbilidad y la mortalidad.

Diagrama PRISMA



Fuente: Manapurath RM, Kumar M, Pathak BG, Chowdhury R, Sinha B, Choudhary T, et al. Enteral Low-Dose Vitamin A Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants to Prevent Morbidity and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092L.

Tabla. Características de los estudios incluidos

Review: Enteral Low-Dose Vitamin A Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants to Prevent Morbidity and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis

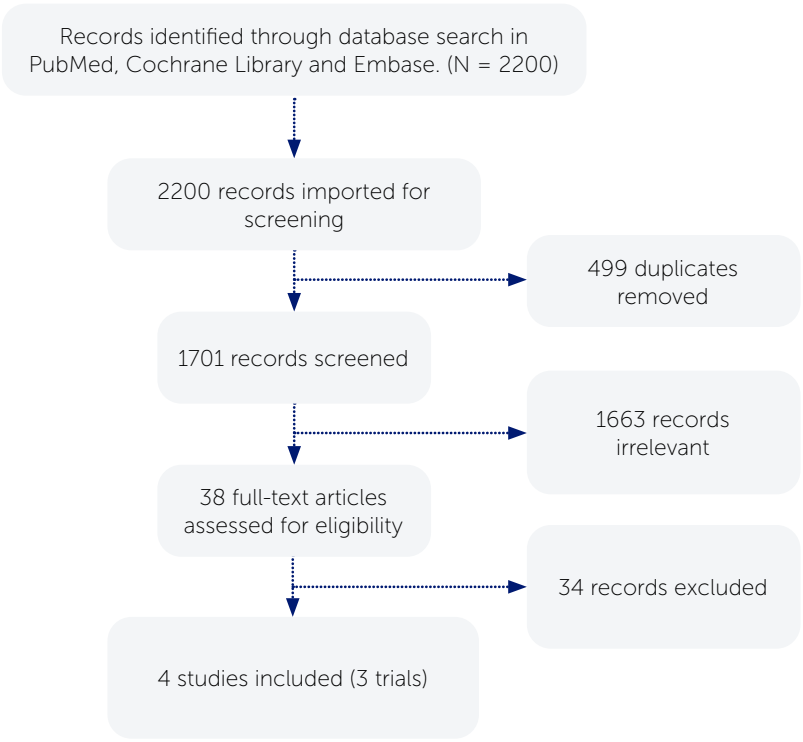
Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Basu 2019	India	RCT	Gestational age (mean and standard deviation): Vitamin A group 30,9+2,9 weeks, Placebo group 30,7+2,7 weeks Gender [female, n (%)]: 44 (44,89 %) in vitamin A, 42 (42,85 %) in placebo Number of participants: 196	Alternate day oral administration of 1 mL syrup vitamin A, containing 10 000 IU of retinol per mL for 28 days (total 14 doses).	• Mortality • Morbidity: ventilation, Nosocomial infection, Patent ductus arteriosus, Necrotizing enterocolitis (Bell stage II and beyond), Intraventricular hemorrhage (Grade II and beyond), Periventricular leukomalacia, Bronchopulmonary dysplasia, Retinopathy of prematurity Secondary outcome: Serum retinol at 28 days Adverse events: Transient vomiting, diarrhea, bulging fontanelle, mucocutaneous lesions.
Wardle 2001	Ucrania	RCT	Gestational age (mean and standard deviation): 26 weeks (SD: NR) Gender [female, n (%)]: 40 females out of 77 in Vit A (51,94 %); 47 females out of 77 in placebo (61,03 %) Number of participants: 154 (77 Vit A, 77 Placebo)	The vitamin A supplementation group received a daily dose of 5000 IU/kg (3000 µg/kg) vitamin A given orally as a bolus through the orogastric tube from postnatal day 1 starting immediately after randomization until day 28 inclusively. The control group received an equivalent volume of an inert placebo solution (which had been prepared in the hospital pharmacy to look identical with the vitamin A solution) given in the same way.	• Mortality • Number of episodes of sepsis • Treatment for retinopathy • Necrotizing enterocolitis • CLD in survivors (28 days, 36 weeks) • Survived without CLD (28 days, 36 weeks) • Survived without significant retinopathy
Rakshabhuvankar 2021	Australia	RCT	Gestational age (mean and standard deviation): 25,8 (1,4) in the vitamin A and 26,0 (1,3) in the placebo arm • Gender [female, n (%)]: 45 (48 %) in the vitamin A and 45 (48 %) in the placebo arm • Number of participants: 188	Enteral water-miscible vitamin A 5000 IU (0,5 mL) once daily started within 24 hours of the introduction of oral feeds and continued until 34-week post-menstrual age.	• Death before discharge • Moderate-severe BPD • ROP requiring treatment • Sepsis suspected or proven • NEC stage 2a or more • Weight gain • Birth weight • IUGR • Apgar score < 7 at 5 mins

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Sun 2019	China	RCT	Gestational age (mean and standard deviation): 26,8 ± 1,9 in vitamin A and 27,1 ± 2,0 in the control group • Gender [male, n (%)]:87 (65,9) in vitamin A and 83 (63,8) in the control group • Number of participants: 132 in vitamin A and 130 in the placebo group	The VA was administered at 1,500 IU/day and continued if the infant tolerated the milk, for 28 days or until discharge.	• Mortality • Morbidity outcomes – ROP, BPD, Hospital-acquired sepsis, NEC, IVH Grade 3 or 4, PVL Adverse effects – Vomiting • Secondary outcome - Serum VA Levels of Infants

Fuente: Manapurath RM, Kumar M, Pathak BG, Chowdhury R, Sinha B, Choudhary T, et al. Enteral Low-Dose Vitamin A Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants to Prevent Morbidity and Mortality: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092L.

Revisión. Suplementación de calcio o fósforo enteral en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer.

Diagrama PRISMA



Fuente: Kumar M, Chowdhury R, Sinha B, Upadhyay RP, Chandola TR, Mazumder S, et al. Enteral Calcium or Phosphorus Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092M.

Tabla. Características de los estudios incluidos

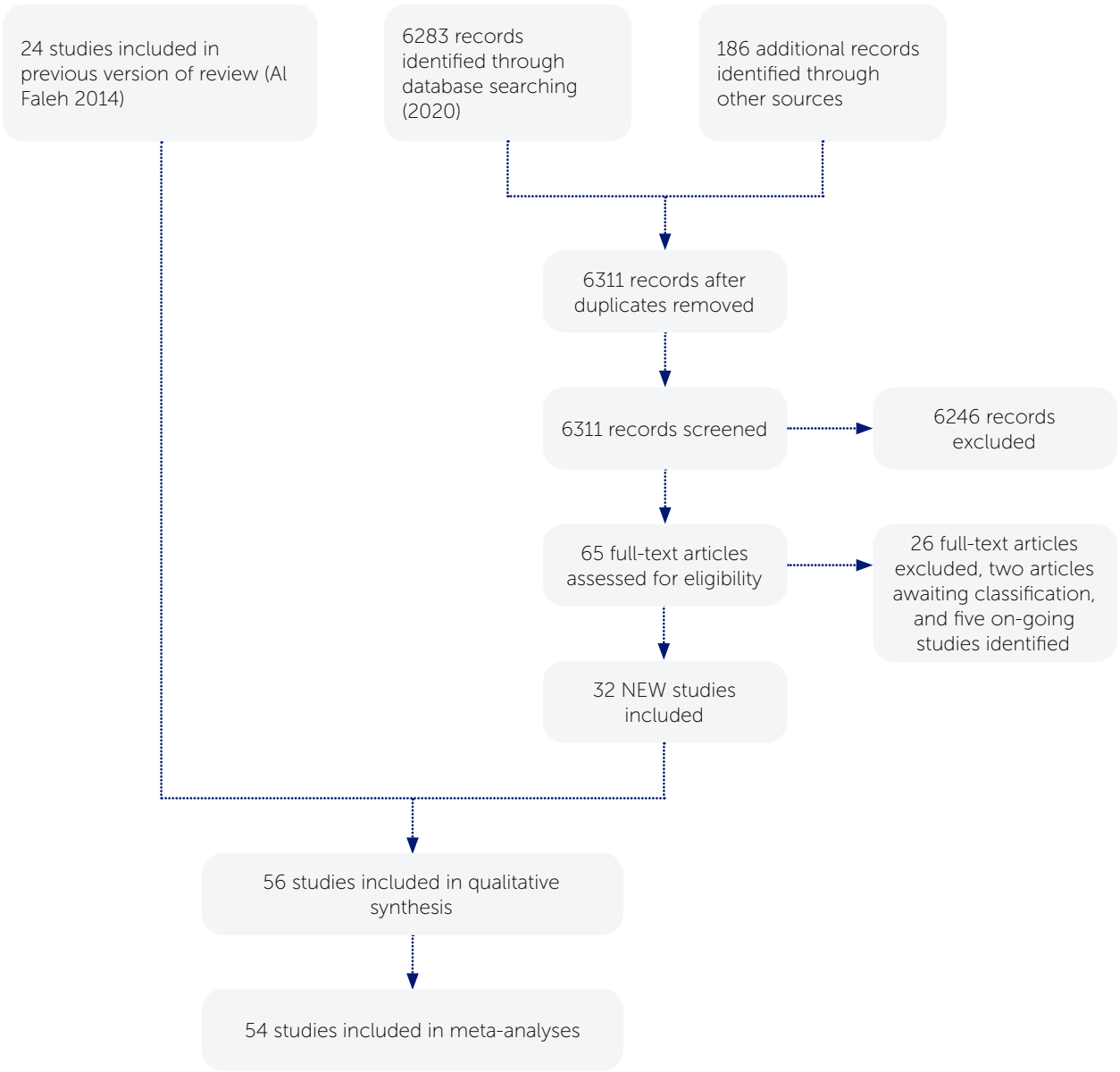
Revisión sistemática y metaanálisis. Suplementación enteral de calcio o fósforo en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Torabi 2014	Iran	Parallel rando-mised controlled trial	gestational age < 37 weeks and birth weight < 2500 grams; medica-lly stable and breastfed only.	Intervention: calcium 45 mg/kg/d and phosphorus 24 mg/ kg/d supplement (in addition to breast milk and vitamin D) (n = 20) versus Control: breast milk and Vitamin D only (n = 20)	Prespecified outcomes: - Serum calcium, phosphorus and alkaline phosphatase levels - measured every 2 weeks - Growth parameters (weight, height, head circumference) - measured every 2 weeks - Osteopenia - assessed by wrist X-ray at end of study
Holland 1990	John Radcliffe Maternity Hospital	Rando-mised Contro-lled Trail	Babies with a birthwei-ght of less than 1250 g	Intervention: Phos-phate solution (0,5 mL containing 25 mg of phosphate) Control: Placebo (0,5 mL)	Plasma phosphate concentration Tubular reabsorption of phos-phate Urinary calcium excretion (mg/100 mL glomerular filtrate) Rickets
McIntosh 1986		Nonran-domised study	Infants of birth weight less than 1000 g	Intervention 1: infants in 1984 arm receiving 0,83 mmol phosphate/kg Intervention 2: infants in 1985 arm receiving 0,83 mmol phosphate/ kg, and 1,62 mmol calcium/kg/day Control: infants in 1981-83 arm	Rickets Alkaline phosphatase

Fuente: Kumar M, Chowdhury R, Sinha B, Upadhyay RP, Chandola TR, Mazumder S, et al. Enteral Calcium or Phosphorus Supplementation in Preterm or Low Birth Weight Infants: a Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092M

Revisión. Probióticos para prevenir la enterocolitis necrosante en lactantes muy prematuros o de muy bajo peso al nacer.

Diagrama PRISMA



Fuente: Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];2020(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd005496.pub5

Tabla. Características de los estudios incluidos

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Agarwal 2003	India	RCT	39 VLBW infants	Probiotics (N = 24): lactobacillus rhamnosus GG once daily with human milk or formula for 21 days or discharge from hospital Control (N = 15): unsupplemented milk feeds	Stool colonisation patterns (NEC, death, infection not reported)
Al-Hosni 2012	USA	RCT	101 ELBW infants (appropriate for gestational age)	Probiotic (N = 50): lactobacillus rhamnosus GG (LGG) and Bifidobacterium infantis added to the 1st milk feed and continued once daily until discharge or until 34 weeks' postmenstrual age Control (N = 51): unsupplemented milk feeds	• Weight gain • NEC • Death • Infection
Bin-Nun 2005	Israel	RCT	145 VLBW infants	Probiotics (N = 72): "Lactobacillus bifidus" (likely Bifidobactrium bifidum), Streptococcus thermophilus, and B. infantis added to expressed breast milk or formula enteral feeds daily until 36 weeks' postmenstrual age Control (N = 73): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection • Time to full enteral feeds
Braga 2011	Brazil	RCT	231 VLBW infants (birth weight 750 g to 1500 g)	Probiotics (N = 119): lactobacillus casei and Bifidobacterium breve (Yakult - LB) in human milk once daily until day 30 or hospital discharge Control (N = 112): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection • Days to full enteral feeds • Duration hospital stay
Chandrashekar 2018	India	Quasi-RCT	145 preterm infants of gestation < 34 weeks' (most participants were very preterm or VLBW)	Probitics (N = 72): lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, Bifidobacterium longum, and Saccharomyces boulardii with human milk or formula feeds until discharge from hospital Control (N = 73): unsupplemented milk feeds (no placebo)	• NEC • Death • Infection • Duration of hospitalisation

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Chowdhury 2016	Bangla-desh	RCT	119 VLBW Infants (28 to 33 weeks' gestation)	Probiotics (N = 60): (quote:) "Cap TS6" containing Lactobacillus rhamnosus GG, L. paracasei, L. casei, L. acidophilus, Lactococcus latis, Bifidobacterium bifidum, B. longum, B. infantis) in human milk once daily until discharge Control (N = 59): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection days to achieve full enteral feeding • Length of hospital stay
Chrzanowska-Liszewska 2012	Poland	RCT	47 very preterm infants (birth weight > 1000 g)	Probiotics (N = 21): lactobacillus rhamnosus GG, added to formula, once daily until day 42 Control (N = 26): maltodextrin placebo added to formula	• Microflora of stool measured on day 7, 21, and 42 • NEC • Death • Infection (courtesy of investigators)
Costalos 2003	Greece	RCT	87 formula-fed infants of gestational age at birth 28 to 32 weeks	Probiotics (N = 51): Saccharomyces boulardii added to formula every 12 hours during the 1st week of life when enteral feed are tolerated for 30 days Control (N = 36): maltodextrin placebo	• NEC • Death • Infection • Weight gain
Costeloe 2015	UK	RCT	1310 infants born before 31 weeks' gestation	Probiotics (N = 650): Bifidobacterium breve BBG-001 once daily until 36 weeks' postmenstrual age or discharge from hospital Control (N = 660): corn starch placebo	• NEC • Death • Infection
Dani 2002	Italy	RCT	585 VLBW infants (or < 33 weeks' gestation at birth)	Probiotics (N = 295): lactobacillus rhamnosus GG added to milk (human or formula) feeds once daily until hospital discharge Control (N = 290): maltodextrin placebo	• NEC • Death • Infection • Duration hospitalisation
Dashti 2014	Irán	RCT	136 preterm infants of birth weight 700 g to 1800 g (most participants very preterm or VLBW)	Probiotics (N = 69): lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, L. bulgaricus, L. casei, Streptococcus thermophilus, Bifidobacterium longum, B. breve added to milk feeds once daily until hospital discharge Control (N = 67): placebo powder (not described)	• NEC • Death • (infection data sought from investigators July 2020)

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Demirel 2013	Turkey	RCT	271 VLBW infants (gestational age ≤ 32 weeks at birth)	Probiotics (N = 135): Saccharomyces boulardii added to human milk or formula once a day, starting with the 1st feed, until hospital discharge Control (N = 136): unsupplemented milk	• NEC • Death • Infection
Dilli 2015	Turkey	RCT	200 very preterm or VLBW infants	Probiotics (N = 100): Bifidobacterium lactis added to human milk or formula once daily for 8 weeks (or hospital discharge) Control (N= 100): maltodextrin powder placebo	• NEC • Death • Infection • Length of hospital stay
Dutta 2015	India	RCT	149 infants (27 to 33 weeks' gestation at birth	Probiotics (N = 114): lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, Bifidobacterium longum, and Saccharomyces boulardii (3 groups: (quote:) "low-dose" (109) for 21 days or quote:) "high-dose" (1010) 2 times daily with human milk or formula feeds for 14 or 21 days. Control (N = 35): maltodextrin placebo for 21 days	• Probiotic stool colonisation • NEC • Mortality • Infection
Fernández-Carrocera 2013	México	RCT	150 VLBW infants	Probiotics (N = 75): lactobacillus rhamnosus, L. casei, L. plantarum, L acidophilus, Bifidobacteruim infantis, and Streptococcus thermophilus added to human milk or formula (duration intervention not stated) Control (N = 75): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection
Fujii 2006	Japan	Quasi-RCT	19 preterm infants (most very preterm or VLBW)	Probiotics group (N = 11): Bifidobacterium breve 2 times daily with human milk or formula feeds until hospital discharge Control (N = 8): unsupplemented milk feeds	• Cytokine levels in plasma • NEC • Death • Infection
Hariharan 2016	India	RCT	196 very preterm infants with birth weight < 1250 g	Probiotics (N = 93): lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium bifidum, Saccharomyces boulardii 2 times daily in milk feeds for 6 weeks Control (N = 103): unsupplemented feeds	• NEC • Death • Infection

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Hays 2015	France	RCT	199 very preterm infants (gestation at birth 25 to 31 weeks), and birth weight 700 g to 1600 g that was appropriate for gestational age	Probiotics (3 groups: N = 145): Bifidobacterium lactis, or B. longum, or both once daily in sterile water for 4 to 6 weeks (depending on gestation at birth) Control (N = 52): maltodextrin placebo	• NEC • Death • Infection
Hernandez-Enriquez 2016	México	RCT	44 preterm infants < 34 weeks' gestation or ≤ 1550 g birth weight (most infants very preterm or VLBW)	Intervention (N = 24): lactobacillus reuteri once daily for 1st 10 days after birth Control (N = 20): placebo (sterile water)	• NEC • Death • Infection (data courtesy of investigators)
Hikaru 2010	Japan	RCT	208 VLBW infants	Probiotics (N = 108): Bifidobacterium breve in human milk or formula once daily until discharge from the intensive care unit Control (N = 100): unsupplemented milk feeds	• Infection. (NEC not reported)
Huang 2009	China	RCT	183 VLBW infants who survived 7 days after birth and began enteral feeding	Probiotics (N = 95): Bifidobacterium adolescentis twice daily with milk feeds daily for 7 days Control (N = 88): unsupplemented milk feeds	NEC
Indrio 2017	Italy	RCT	60 preterm infants of gestational age 28 to 32 weeks' at birth	Probiotics (N = 30): lactobacillus reuteri DSM 17938 suspended in sunflower and medium-chain triglyceride oils, given once daily until day 30 Control (N = 30): identical oils without probiotics	• NEC • Death • Infection • Duration of hospital stay (data courtesy of personal communication from investigators)
Jacobs 2013	Australasia	RCT	1099 very preterm VLBW infants	Probiotics (N = 548): Bifidobacterium infantis, Streptococcus thermophilus and B. lactis once daily in human milk or formula until discharge from hospital or term corrected age. Control (N = 551): maltodextrin powder placebo	• NEC • Death • Infection • Infection with a probiotic species • Duration of birth hospitalisation • Major neurodevelopmental impairment

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Kanic 2015	Slovenia	RCT	80 VLBW infants	Probiotics (N = 40): lactobacillus acidophilus, Enterococcus faecium, Bifidobacterium infantis 2 times daily with milk feeds until discharge from hospital Control (N = 40): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection • Duration of birth hospitalisation
Kitajima 1997	Japan	RCT	91 VLBW infants	Probiotics (N = 45): Bifidobacterium breve in distilled water once daily for 28 days Control (N = 46): distilled water	• Probiotic colonisation of stool (NEC, death, infection- data courtesy of investigators)
Li 2019	China	RCT	30 VLBW infants	Probiotics (N = 16): lactobacillus plantarum, Bifidobacterium longum, B. bifidum once daily with milk feeds until 36 weeks' postmenstrual age. Control (N = 14): 5 % glucose solution	• Change of gut microbiota • Correlation of gut microbial composition • Levels of cytokines (NEC, death, infection not reported (author contacted in May 2020))
Lin 2005	Taiwán	RCT	367 VLBW infants	Probiotics (N = 180): lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium. infantis (Infloran) 2 times daily with human milk until discharge from hospital Control (N = 187): unsupplemented milk feeds (no placebo)	• NEC • Death • Infection • Duration of hospitalisation • Neurodevelopmental impairment at aged 3 years.
Lin 2008	Taiwán	RCT	434 VLBW infants	Probiotics (N = 217): Bifidobacterium bifidum and Lactobacillus acidophilus, added to human milk or formula 2 times daily for 6 weeks Control (N = 217): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection
Manzoni 2006	Italy	RCT	80 VLBW infants	Probiotics (N = 39): lactoacillus casei subspecies rhamnosus with human milk until 6 weeks or hospital discharge Control (N = 41): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Manzoni 2009	Italy	RCT	80 VLBW infants	Probiotics (N = 39): lactoacillus casei subspecies rhamnosus with human milk until 6 weeks or hospital discharge Control (N = 41): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection
Manzoni 2009	Italy	RCT	485 VLBW infants	Probiotics (N = 238): lactoacillus casei subspecies rhamnosus with human milk or formula until 4 (VLBW) or 6 (ELBW) weeks plus bovine lactoferrin (100 mg/day) Control (N = 247): bovine lactoferrin alone (All doses including placebo were diluted in prepared milk so as to maintain masking)	• NEC • Death • Infection
Mihatsch 2010	Germany	RCT	180 VLBW infants (< 30 weeks' gestation)	Probiotics (N = 91): Bifidobacterium lactis BB12 mixed with powdered fortifier in human milk or formula once daily for 6 weeks Control (N = 89): powdered fortifier placebo	• NEC • Death • Infection
Millar 1993	UK	RCT	20 infants < 33 weeks' gestation (most participants very preterm or VLBW)	Probiotics (N = 10): lactobacillus rhamnosus GG mixed with human milk or formula 2 times daily for 14 days, starting with 1st feed Control (N = 10): unsupplemented milk feeds	• Stool colonisation • Invasive infection (NEC, death (courtesy of investigators))
Mohan 2006	Germany	RCT	69 preterm infants (most participants were very preterm or VLBW)	Probiotics (N = 37): Bifidobacterium lactis in milk feeds from 1st day after birth for 21 days Control (N = 32): unsupplemented milk feeds	• No clinical outcomes were presented in the published data (NEC, death, infection (courtesy of investigators))
Oncel 2014	Turkey	RCT	424 VLBW infants (and gestational age ≤ 32 weeks' at birth)	Probiotics (N = 213) Lactobacillus reuteri DSM 17938 once daily with milk feeds until discharge from hospital. Placebo (N = 211): placebo containing only oil base	• NEC • Death • Infection • Culture-proven infection with L reuteri • Duration of hospitalisation • Neurodevelopmental impairment

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Oshiro 2019	Japan	RCT	35 VLBW infants	Probiotics (N = 17): Bifidobacterium breve BBG-01 in human milk feeds once daily during the hospital stay Control (N = 18): placebo	• NEC • Death • Infection • Weight gain
Patole 2014	Australia	RCT	159 VLBW infants (< 33 weeks' gestation at birth)	Probiotics (N = 79): Bifidobacterium breve M-16V in milk feeds once daily until term equivalent Control (N = 80): maltodextrin placebo	Probiotic colonisation of stool NEC, death, infection, blood culture-positive sepsis by B. breve M-16V (neurodevelopmental outcomes)
Rehman 2018	Pakistán	RCT	146 VLBW preterm infants (gestational age at birth > 26 weeks')	Probiotics (N = 70): Bifidobacterium spp (not specified), Lactobacilli acidophilhis, Streptococcus thermophilus, L. delbrueckii with human milk or formula 2 times daily until hospital discharge Control (N = 70): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death (data courtesy of investigators)
Ren 2010	China	RCT	150 preterm infants (most participants were very preterm)	Probiotics (N = 79): Bifidobacterium infantis, Lactobacillus acidophilus, Bacillus cereus Control (N = 80): unsupplemented milk feeds	• NEC
Reuman 1986	US	Quasi-RCT	30 very preterm infants (birth weight < 2000 g)	Probiotics (N = 15): lactobacillus acidophilus in formula daily for 28 days Control (N = 15): unsupplemented formula feeds	• Stool colonisation • NEC • Death • Duration of hospitalisation • Rate of weight gai
Rougé 2009	France	RCT	94 very preterm or VLBW infants	Probiotics (N = 45): lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium longum with human milk or formula once daily until discharge from hospital Control (N = 49): maltodextrin placebo	• NEC • Death • Infection • Duration of hospital stay
Roy 2014	India	RCT	112 preterm VLBW infants	Probiotics (N = 56): lactobacillus acidophilus, Bifidobacterium longum, B. bifidum, B. lactis 2 times daily with human milk for 6 weeks or until discharged from hospital Control (N = 56): sterile water as (quote:) "placebo"	• NEC • Death • Infection

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Sadowska-Krawczenko 2012	Poland	RCT	55 very preterm or VLBW infants	Probiotics (N = 30): lactobacillus rhamnosus 2 times daily in 2 mL of 5 % dextrose until discharge from hospital Control (N = 25): maltodextrin placebo	• NEC • Death • Infection
Saengtawesin 2014	Thailand	RCT	60 VLBW infants with gestational age ≤ 34 weeks' at birth	Probiotics (N = 31): lactobacillus acidophilus and Bifidobacterium bifidum (Infloran) once daily with human milk or formula until 6 weeks or hospital discharge Control (N = 29): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection • Probiotic (quote:) "sepsis" • Duration of hospitalisation
Samanta 2009	India	RCT	186 very preterm or VLBW infants	Probiotics (N = 91): Bifidobacteria infantis, B. bifidum, B. longum and Lactobacillus acidophilus with human milk 2 times daily until hospital discharge Control (N = 95): unsupplemented human milk feeds	• NEC • Death • Infection • Duration of hospital stay
Sari 2011	Turkey	RCT	221 VLBW infants (gestational age < 33 weeks' at birth)	Probiotics (N = 110): lactobacillus sporogenes in human milk or formula once daily until discharge from hospital Control (N = 111): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection • Rate of weight gain • Neurodevelopmental impairment at 18 to 24 months' post-term
Serce 2013	Turkey	RCT	208 very preterm or VLBW infants	Probiotics (N = 104): Saccharomyces boulardii in human milk or formula once daily until discharge from hospital Control (N = 104): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection • Rate of weight gain • Duration of hospitalisation • Culture proven Saccharomyces boulardii (quote:) "sepsis"
Shadkam 2015	Iran	RCT	60 preterm infants born between 28 to 34 weeks' gestation and birth weight 1000 g to 1800 g (most participants were very preterm or VLBW	Probiotics (N = 30): lactobacillus reuteri DSM 17938 2 times daily with human milk until full enteral feeding was reached (about 2 weeks) Control (N =30): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Infection

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Shashidhar 2017	India	RCT	104 VLBW infants	Probiotics (N = 52): lactobacillus acidophilus, L. rhamnosus, Bifidobacterium longum and Saccharomyces boulardii (Darolac) once daily in human milk until discharge from hospital Control (N = 52): unsupplemented milk feeds	• NEC • Death • Duration of hospital stay
Stratiki 2007	Greece	RCT	77 preterm infants with gestation at birth > 26 weeks' (most participants were very preterm or VLBW)	Probiotics (N = 41): Bifidobacterium lactis supplemented formula for 30 days Control (N = 36): unsupplemented formula feeds	• Stool colonisation • Intestinal permeability • NEC • Death • Infection • Rate of weight gain
Strus 2018	Poland	RCT	181 preterm infants ≤ 34 weeks' gestation and birth weight 750 g to 1800 g (most participants were very preterm or VLBW)	Probiotics (N = 90): lactobacillus rhamnosus KL53A and Bifidobacterium breve PB04 in milk feeds for 6 weeks or until hospital discharge Control (N = 91): maltodextrin placebo	• Stool colonisation • NEC • Death • Infection
Tewari 2015	India	RCT	244 preterm infants < 34 weeks' gestation at birth (most participants were very preterm or VLBW)	Probiotics (N = 121): Bacillus clausii 3 times daily with human milk for 6 weeks, or until discharge or death or occurrence of late-onset invasive infection Control (N= 123): sterile water placebo (probiotic and the placebo were identical in appearance)	NEC, death, infection, duration of hospital stay
Totsu 2014	Japan	Cluster-RCT	283 VLBW infants in 19 neonatal centres	Probiotics (N = 10 centres; 153 infants*): Bifidobacterium bifidum with human milk or formula feeds 2 times daily until infant reached 2000 g body weight Control (N = 9 centres; 130 infants*): maltodextrin placebo	• NEC • Death • Infection • Duration of hospital stay • Rate of weight gain • Neurodevelopmental impairment at 18months
Van Niekerk 2014	South África	RCT	184 VLBW infants (< 1250 g)	Probiotics (N = 91): lactobacillus rhamnosus GG and Bifidobacterium infantis daily with human milk feeds for 4 weeks Control (N = 93): MCT oil placebo in milk feeds	• NEC • Death • Infection

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Wang 2007	Japan	Quasi-RCT	44 VLBW infants	Probiotics (N = 22): Bifidobacterium breve in milk feeds 2 times daily until hospital discharge Control (N = 33): unsupplemented milk feeds	• Short chain fatty acid and faecal lactic acid concentration • Infection (NEC)
Wejryd 2019	Sweden	RCT	141 ELBW infants (of gestation born < 28 weeks')	Probiotics (N = 72): lactobacillus reuteri DSM 17938 once daily with human milk until 36 weeks' postmenstrual age Control (N = 69): maltodextrin placebo	• Time to full enteral feeds • NEC • Death • Infection
Zeber-Lubecka 2016	Poland	RCT	55 preterm infant < 33 weeks' gestation (most participants were very preterm or VLBW)	Probiotics (N = 28): Saccharomyces boulardii once daily with human milk or formula feeds for six weeks Control (N = 27): maltodextrin placebo	• Stool microbiomic structure (NEC, death, infection- no events courtesy investigators)

Fuente: Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];2020(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd005496.pub5

Revisión sistemática y metanálisis. Seguridad y eficacia de los probióticos en la prevención de la enterocolitis necrosante en lactantes prematuros y/o de bajo peso al nacer.

Diagrama PRISMA

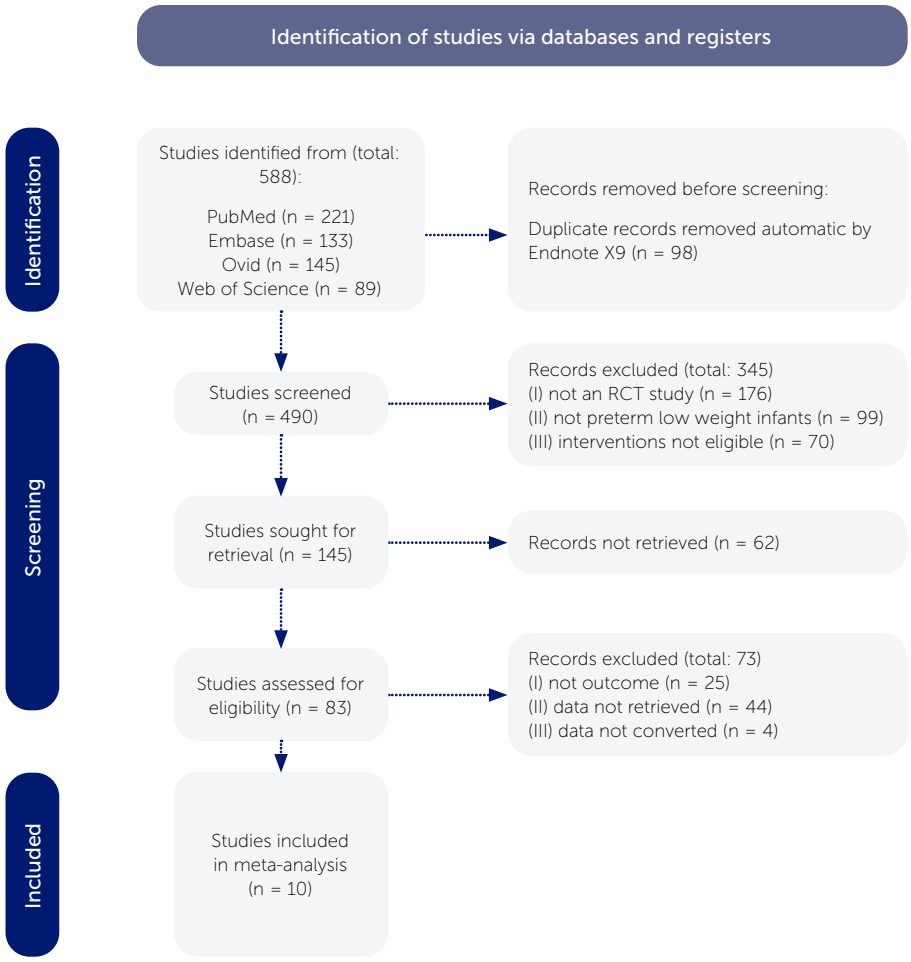


Figure 1: literature search and screening process flow chart. RCT, randomized controlled trial.

Fuente: liu H, Wang B, Lu T, Pei Y. Safety and efficacy of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in premature and/or low-birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. febrero de 2022;11(2):24959-24259.

Tabla. Características de los estudios incluidos

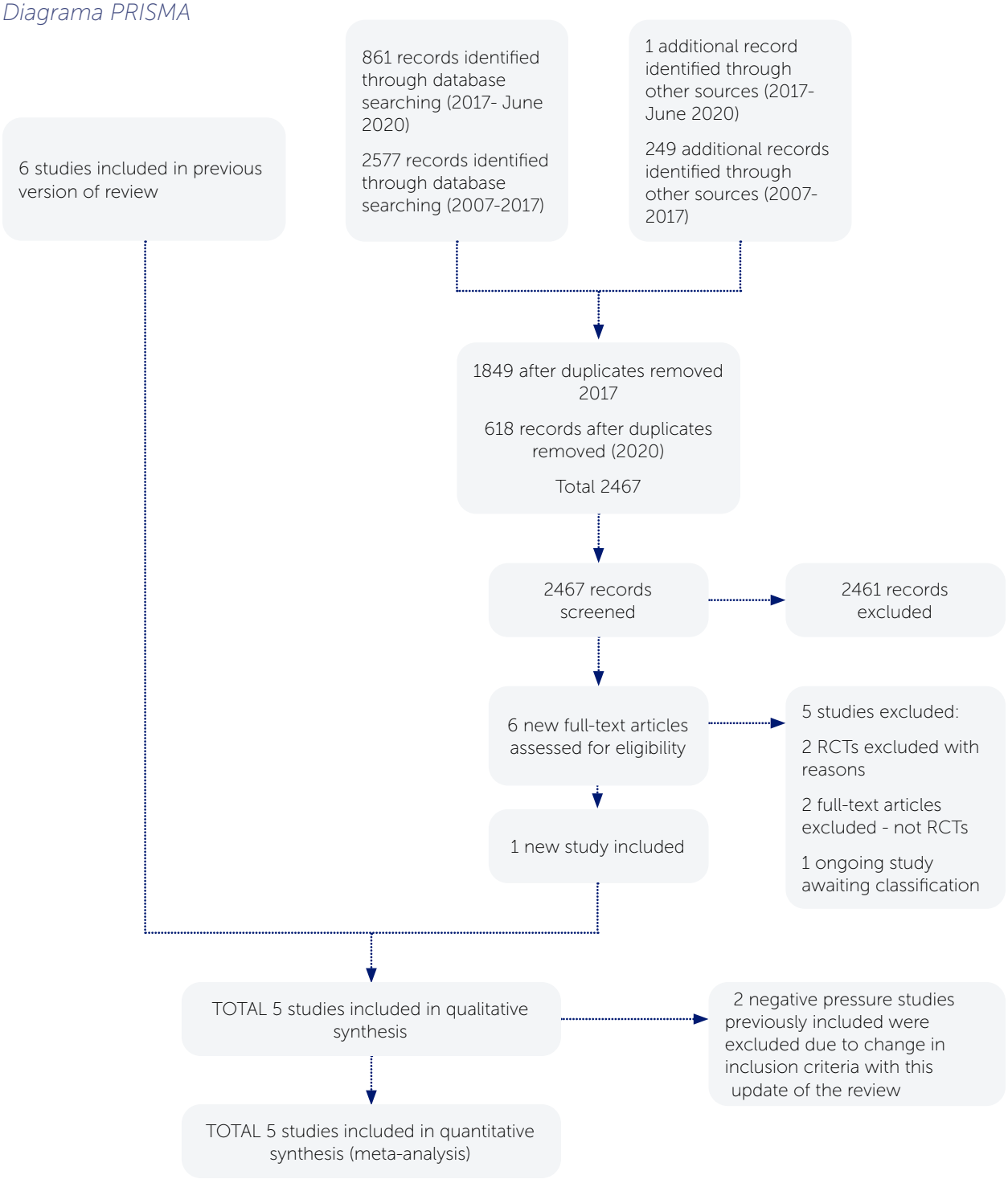
Author, year	Gestational age (weeks)	Birthweight (g)	E:C samples	Experimental group method	Control group method	Feeding method	Outcome indicators	Grade
Bin-Nun *et al.*, 2005 (11)	29,8 ± 2,6	1152 ± 262	72:73	Probiotics mixture 1	Placebo	HM	(a)(b)(d)	A
Lin *et al.*, 2008 (12)	N/A	1028,9 ± 246,0	217:217	Probiotics mixture 2	Placebo	HM	(c)(d)	B
Samantha *et al.*, 2009 (13)	30,12 ± 1,63	1172 ± 143	91:95	Probiotics mixture 1	Placebo	HM	(c)(d)(e)	B
Braga *et al.*, 2011 (14)	29,5 ± 2,5	1194,7 ± 206,3	119:112	Probiotics mixture 2	Placebo	HM	(c)(d)	B
Sari *et al.*, 2011 (15)	29,5 ± 2,4	1231 ± 262	110:111	Lactobacillus sporogenes	Placebo	HM	(c)(d)(f)	A
Demirel *et al.*, 2013 (16)	28,0 (range, 17-45)	1164 ± 261	135:136	Saccharomyces boulardii	Placebo	HM	(c)(d)(e)(f)	B
Fernández-Carrocera *et al.*, 2013 (17)	31,2 (range, 26-35,4)	1090 (range, 580-1495)	75:75	Probiotics mixture 3	Placebo	HM	(a)(c)(d)(e)	A
Oncel *et al.*, 2014 (18)	28,2 ± 2,4	1071 ± 274	200:200	*Lactobacillus reuteri*	Placebo	HM	(a)(c)(d)(e)(f)	A
Van Niekerk *et al.*, 2015 (19)	24-34	500-1250	54:56	*Lactobacillus rhamnosus* GG	Placebo	HM	(a)(d)	A
Costeloe *et al.*, 2016 (20)	28 (26,1-29,1)	1039 ± 312	650:660	*Bifidobacterium*	Placebo	HM	(a)(d)	A

multiple-strain probiotics: 1=*Bifidobacteria infantis, Streptococcus thermophilus,* and *Bifidobacteria bifidus*; 2=*Bifidobacterium* and *Lactobacillus*; 3=*Lactobacillus acidophilus, Lactobacillus rhamnosus, Lactobacillus casei, Lactobacillus plantarum, Bifidobacteruim infantis,* and *Streptococcus thermophilus*. Outcome indicators: (a) overall NEC incidence, (b) NEC severity score, (c) NEC stage ≥ 2, (d) mortality, (e) length of stay, (f) feeding intolerance. E:C, experimental:control; N/A, not available; HM, human milk; NEC, neonatal necrotizing enterocolitis.

Fuente: liu H, Wang B, Lu T, Pei Y. Safety and efficacy of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in premature and/or low-birthweight infants: a systematic review and meta-analysis. Transl Pediatr. febrero de 2022;11(2):24959-24259.

Revisión sistemática Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para la dificultad respiratoria en lactantes prematuros.

Diagrama PRISMA



Fuente: Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002271.pub3

Tabla. Características de los estudios incluidos

Review: Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants (Review)

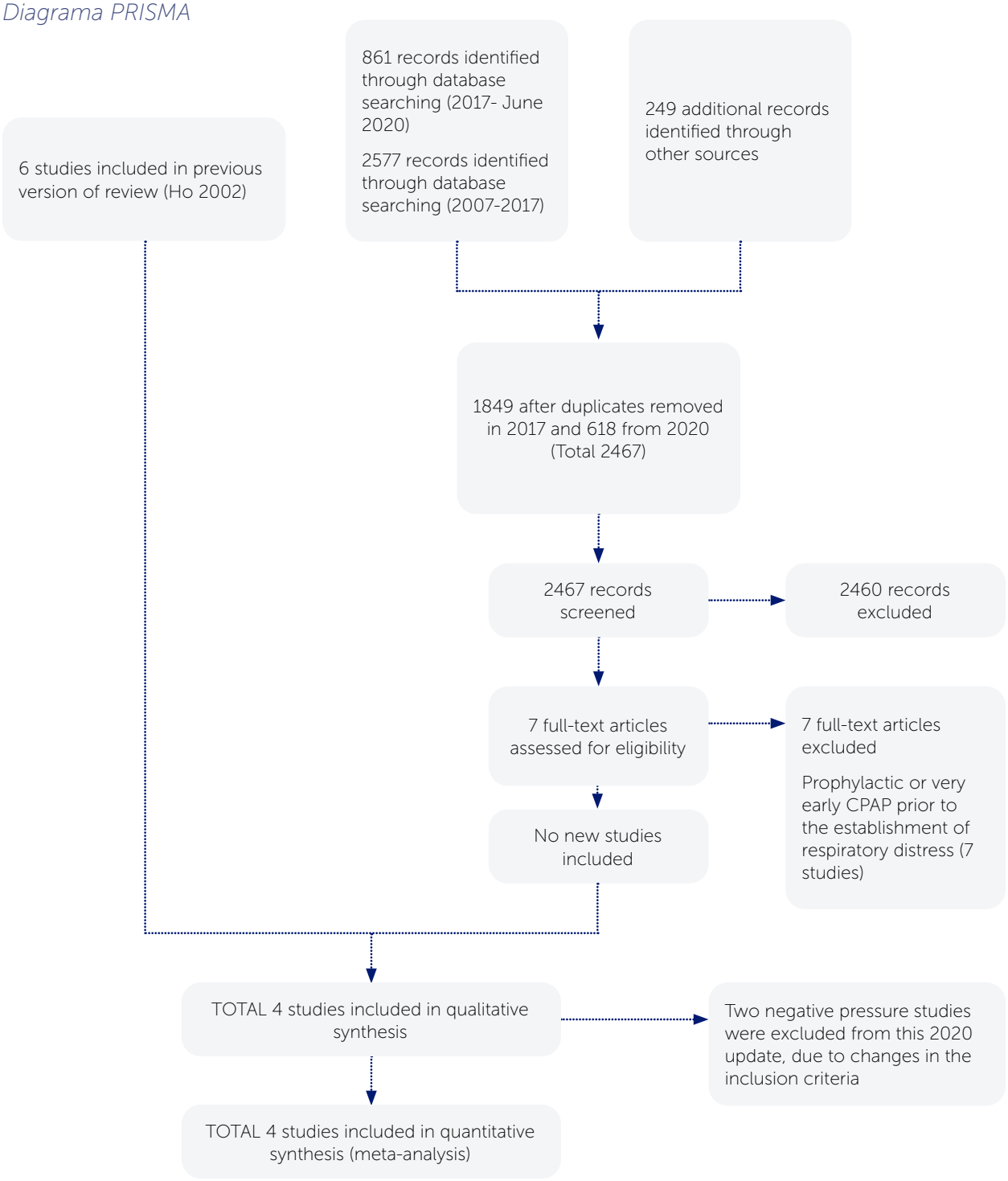
Studies	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Belenky 1976	RCT	51 preterm infants (22 CPAP, 29 control) who were spontaneously breathing at trial entry. Clinical and x-ray evidence of RDS, absence of infection and congenital abnormalities. PaO2 ≤ 50 mmHg on FiO2 of 0,6. Newborns meeting eligibility criteria for < 6 hours included. Stratified for weight: 1001–1500 g, 1501–2000 g, > 2000 g. Infants < 1000 g excluded. Age at trial entry for weight stratified groups between 10 hours (SD 6) and 17 hours (SD 13).	CPAP: face mask CPAP or PEEP (6–14 cmH2O) Control: oxygen or IPPV without PEEP Endotracheal IPPV initiated in those receiving face mask IPPV with gastric distension or inadequate ventilation	Mortality mortality by weight, pneumothorax, BPD
Buckmaster 2007	RCT	Infants in non-tertiary hospitals ≥ 31 and < 37 weeks' gestation weighing > 1200 g, < 24 hours of age with respiratory distress as defined by recession, grunt, nasal flare tachypnoea (or a combination of these), who required > 30 % oxygen in a headbox to maintain oxygen saturation levels ≥ 94 % for 30 minutes. For multiples, only the first sibling to meet the inclusion criteria was included. Median age at recruitment was 120 (IQR 60–267) and 149 (IQR 69–314) hours for the 2 groups.	Nasal CPAP using Hudson prong and bubble delivery circuit compared with headbox oxygen	Treatment failure or transfer to a NICU. Transfer to a NICU pneumothorax
Durbin 1976	RCT	24 infants (12 CNP or CPAP (depending on severity of illness), 12 control) with severe RDS > 1000 g, PaO2 < 60 mmHg in FiO2 > 0,95 for 15 minutes. Mean age for control group 30,3 (SD 6,1) hours, and for treatment group 28,2 (SD 3,7) hours	CPAP: 8–12 cmH2O CNP for less severe illness and endotracheal CPAP for more severe illness Control: oxygen IPPV started if PaO2 < 35 mmHg	IPPV mortality duration of oxygen duration on FiO2 > 0,5 and > 0,6 any pneumothorax pneumothorax after randomisation
Mwatha 2020	RCT	Intervention group: 25 infants. Median gestation 33 (range 29–36) weeks (assessed by Finnitstrom score), weight 1400 g (range 1000–2300 g), 10 (40 %) received antenatal steroids, 1 died before treatment commenced, 2 deteriorated and did not receive CPAP. Final number 22. Analysis included all 25 infants for primary outcome. Control group: 23 infants. Median gestation 33 (range 29–35) weeks, weight 1400 g (range 1000–1800 g), 9 (39 %) received antenatal steroids	CPAP: Pumani bubble CPAP starting at 6 cmH2O and increasing by increments of 1 cmH2O up to maximum of 8 cmH2O Control: humidified oxygen via nasal prongs delivered from an oxygen cylinder Both groups received intermittent monitoring of oxygen saturation. Nursed in cots with low-laying light bulbs	Mortality duration of treatment and duration of hospitalisation

Studies	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Rhodes 1973	RCT	41 preterm infants (22 CPAP, 19 control) with clinical and x-ray features of RDS and PaO2 < 60 mmHg in FiO2 0,5, stratified by 500 g birthweight groups from < 1500 g to > 2500 g. Mean age for intervention group 10,1 (SD 1,8) hours and control group 12,4 (SD 2,0) hours	CPAP: tight-fitting face mask CPAP (8–10 cmH2O) Control: headbox oxygen CPAP used on control infants failing headbox treatment. Assisted ventilation given for apnoea requiring bag and mask ventilation, PaO2 < 40 mmHg in FiO2 1,0 or PCO2 > 80 mmHg	Mortality mortality in infants < 1500 g birthweight mortality in infants ≥ 1500 g birthweight assisted ventilation pneumothorax after randomisation any pneumothorax

Fuente: Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002271.pub3

Revisión sistemática Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) temprana versus tardía para la dificultad respiratoria en lactantes prematuros.

Diagrama PRISMA



Fuente: Ho JJ, Subramaniam P, Sivakaanthan A, Davis PG. Early versus delayed continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];2020(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002975.pub2

Tabla. Características de los estudios incluidos

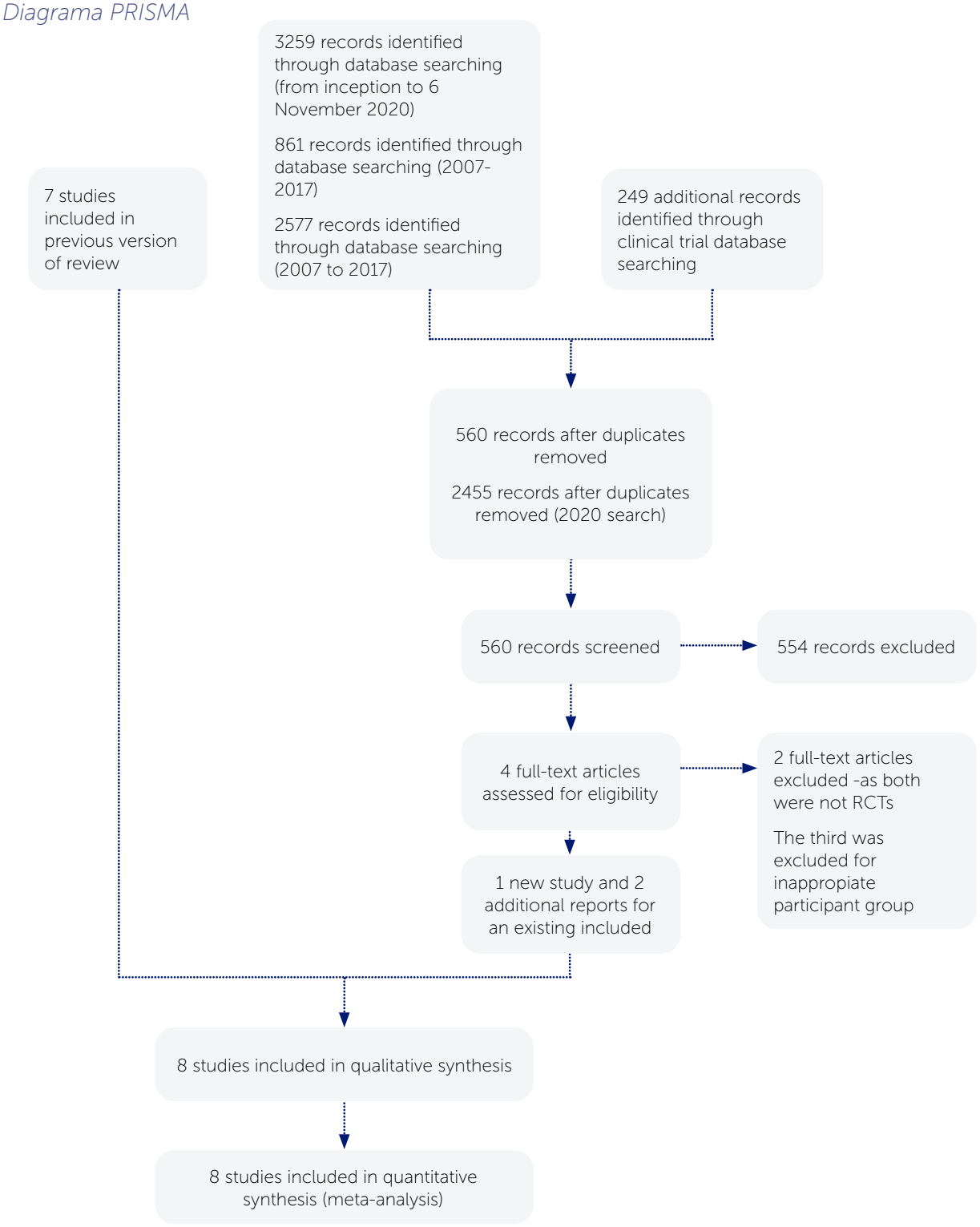
Revisión. Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) temprana versus tardía para dificultad respiratoria en lactantes prematuros.

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Allen 1977	United Kingdom	Randomised controlled trial	Preterm infants with clinical features of hyaline membrane disease no previous ventilation except for resuscitation. PaO2 < 8 kPa (60 mmHg) in FiO2 > 0,6 (n = 24)	Early group: face mask CPAP initiated at randomisation (PaO2 < 60 mmHg in FIO2 0,6) versus late group: face mask CPAP or IPPV at PaO2 < 50 mmHg in FiO2 0,95. Criteria for ventilation 1. PaO2 < 50 mmHg in FiO2 0,95 2. Apnoea likely – judged by peripheral vasoconstriction, gasps, or HR < 100	1. Use of IPPV 2. Mortality (time not specified) 3. Pneumothorax 4. Days on oxygen among survivors
Hegyi 1981	USA	Described as randomised	38 (13 study and 25 control) preterm infants with clinical and radiological RDS requiring FiO2 ≥ 0,3 to maintain PaO2 > 50 mmHg	Nasal prong CPAP at 6 cm H2O at allocation (FiO2 0,3) versus CPAP at FiO2 ≥ 0,5 to maintain PaO2 > 50 mmHg All infants had umbilical catheter (low position). No antenatal steroids	1. Use of IPPV 2. Mortality (time not specified) 3. Mortality at 28 days 4. Pneumothorax. 5. Ventilation required if: a. PaCO2 > 65 and/or PO2 < 50 mmHg at FiO2 0,9 b. Recurrent apnoea
Krouskop 1975	USA	Quasi-randomised	Preterm infants (n = 21)	Early group: nasal prong CPAP. Late group: head box	1. Use of IPPV 2. Required use of IPPV < 1500 grams 3. Required use of IPPV ≥ 1500 grams 4. Mortality (time not specified) 5. Mortality < 1500 grams 6. Mortality ≥ 1500 grams
Rowe 1978	USA	Randomised controlled trial	36 infants with RDS spontaneously breathing and PaO2 < 50 mmHg in FiO2 > 0,4	Nasal prong CPAP at allocation (FiO2 > 0,4) versus FiO2 > 0,7 in PaO2 < 50 mmHg. 11 out of 19 in the delayed intervention group did not require CPAP because they did not require FiO2 of 0,7	1. Use of IPPV 2. Mortality (time not specified) 3. Pneumothorax 4. Bronchopulmonary dysplasia 5. Need for ventilation not defined 6. BPD not defined

Fuente: Ho JJ, Subramaniam P, Sivakaanthan A, Davis PG. Early versus delayed continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado 3 de marzo de 2023];2020(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd002975.pub2.

Revisión Sistemática Inicio profiláctico o muy temprano de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para lactantes prematuros.

Diagrama PRISMA



Fuente: Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 [citado 3 de marzo de 2023];2021(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd001243.pub4

Tabla. Características de los estudios incluidos

Revisión. Inicio profiláctico o muy temprano de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para lactantes prematuros.

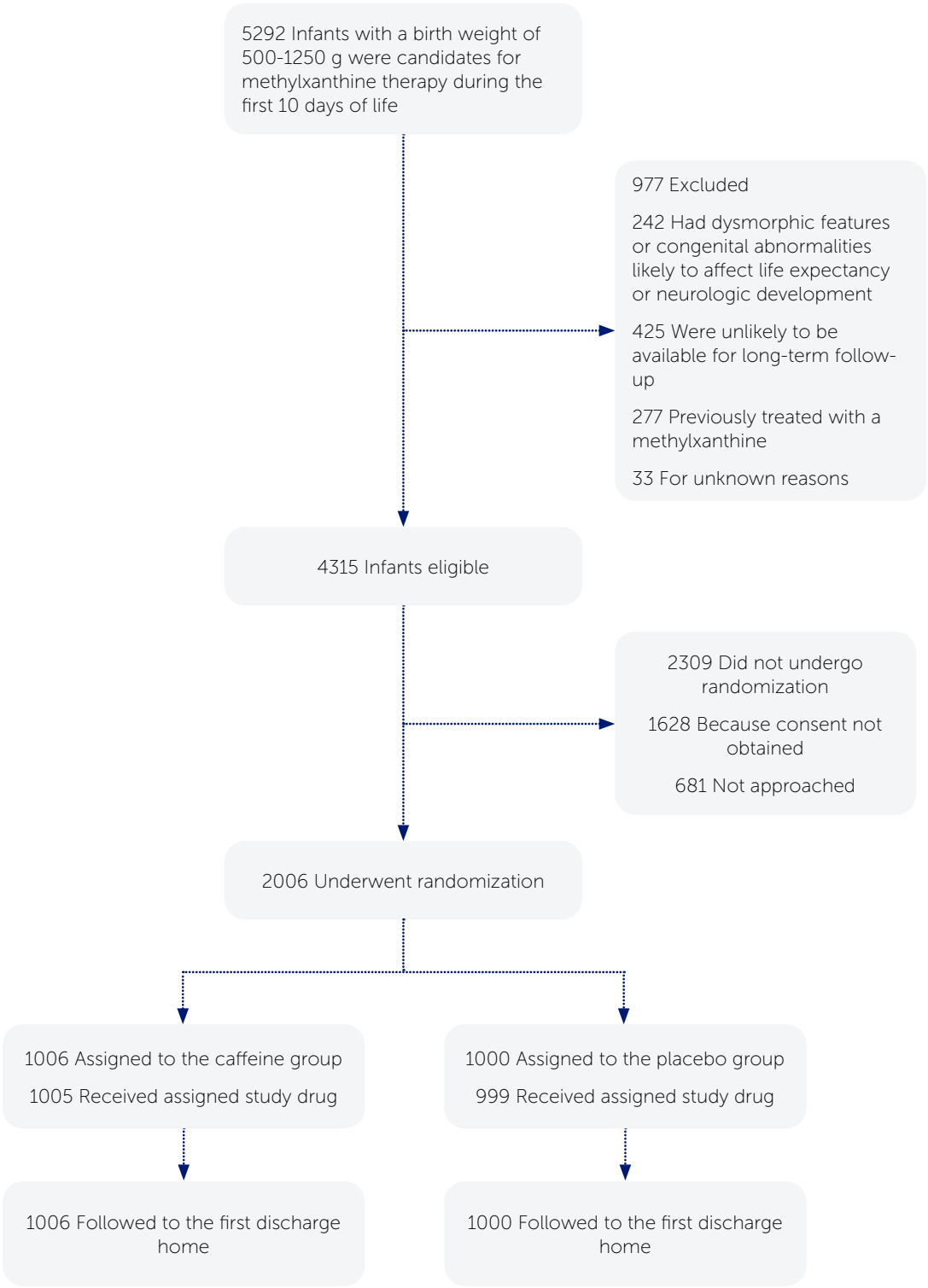
Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Badiee 2013	Irán	Randomised controlled trial	72 inborn neonates	Experimental group: 36 preterm infants were given early CPAP, Control group: 36 preterm infants were given early CPAP initiated 15 minutes after birth.	Primary outcome 1. Need for mechanical ventilation in first 48 hours Secondary outcomes 1. Death 2. Pneumothorax 3. Intraventricular haemorrhage 4. Need for mechanical ventilation 5. Bronchopulmonary dysplasia
Dunn 2011	Canada and USA	The study was a multicentre randomised controlled trial	432 of 656 infants	Experimental group: 223 infants were to be supported with nasal CPAP within 15 minutes after birth. Control group: 209 infants were intubated 5 to 15 minutes after birth.	Primary outcome 1. Death or moderate to severe BPD at 36 weeks Secondary outcomes included 1. number of infants who received surfactant 2. use of postnatal steroids 3. days on mechanical ventilation 4. pneumothorax 5. pulmonary haemorrhage 6. PDA 7. NEC 8. IVH (severe) 9. PVL 10.ROP
Finer 2010	USA	Multicentre study, randomised controlled trial	1316 infants with a gestational age at delivery between 24 weeks and 27 weeks 6 days	Experimental group (n = 663) received nasal CPAP via a T-piece resuscitator, a neonatal ventilator or an equivalent device with a recommended pressure of 5 cm H2O in the delivery room Control group (n = 653) were intubated within 1 hour of life in the delivery room and received surfactant.	Primary outcome 1. Death or BPD at 36 weeks Secondary outcomes 1. 5 minute Apgar score 2. % infants who died or had neurodevelopmental impairment at 18 to 22 months (BSID-III cognitive composite score < 70, GMFCS score of ≥ 2, moderate or severe cerebral palsy, hearing impairment and blindness) 3. Duration of mechanical ventilation during the entire NICU stay 4. % infants alive and oJ ventilation by day 7 5. Proportion of infants receiving surfactant treatment 6. Incidence of air leaks on admission and overall 7. Incidence of BPD at 36 weeks using the physiologic definition of BPD 8. Incidence of death 9. Proportion of infants with severe IVH 10.Proportion of infants with PVL

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
					11.Proportion with threshold ROP and requiring surgery for ROP 12.Proportion requiring endotracheal intubation before 10 minutes of age 13.Duration of oxygen supplementation 14.Pulse oximetry values > 90 % 15.Incidence of blindness of at least 1 eye at 18 to 22 months' follow-up 16.Proportion who receive postnatal steroids to prevent or treat BPD 17.Proportion who develop NEC
Gonçalves-Ferri 2014	Brazil	Gonçalves-Ferri 2014	250 infants involving 5 public university hospitals in Brazil	Experiment group (n = 98): positive pressure was applied using a Neopuff manual ventilator with a PEEP at 5 cm H2O and 100 % oxygen. Control group (n = 99): infants who presented with central cyanosis, oxygen was started according to the techniques recommended by the guidelines of the AAP and AHA	Primary outcomes 1. The need for mechanical ventilation or surfactant, or both, during the first 5 days of life Secondary outcomes 1. The incidence of respiratory morbidity and mortality during the hospital stay
Han 1987	Canada	Randomised controlled trial	87 infants were eligible. Preterm infants (n = 82) of 32 weeks' gestation or less and stratified by sex. 39 were in the control group and 43 were in the treatment group.	Experimental group: nasopharyngeal CPAP of 6 cm H2O pressure applied at birth. Control group: oxygen in a head box. Nasal CPAP given when PaO2 < 50 mmHg in FiO2 > 0,5, or apnoea (given to 33 %).	1. Failed treatment included use of IPPV and other treatment 2. BPD at 28 days (oxygen therapy + abnormal chest X-ray - blindly assessed) 3. Death 4. Pulmonary air leaks (no breakdown by pneumothorax versus other available) 5. PDA 6. Any IVH (breakdown by grade not available) 7. Subglottic stenosis 8. Neonatal sepsis (blood culture positive) 9. NEC (Bell stage 2 or more) 10.RLF (ROP grade 3 or 4)
Morley 2008	Australia, New Zealand, USA, Canada and Europe	International multicentre randomised controlled trial	infants (n = 616) with a gestational age at delivery between 25 weeks and 28 weeks 6 days with no known condition that might adversely affect breathing after birth apart from prematurity.	Experiment group (n = 307): infants were assigned to receive nasal CPAP Control group (n = 303): infants were intubated and ventilated at 5 minutes of age.	Primary outcome 1. Death or BPD (oxygen at 36 weeks)

Studies	Country	Methods	Participants	Inteerventions	Outcomes
Sandri 2004	--	Multicentre randomised controlled trial	Preterm infants (n = 230) between 28 and 31,6 weeks' gestation.	Experimental group: prophylactic nasal CPAP of 4 to 6 cm H2O applied within 30 minutes of birth (n = 115) Control group: received nasal CPAP when the fraction of inspired oxygen (FiO2) in the hood was > 0,4 for more than 30 minutes (n= 115)	1. the use of surfactant; 2. the need for IPPV within 7 days; 3. air leaks; 4. death at or before 7 days; 5. death between 8 to 28 days; 6. death; 7. IVH > grade 2; 8. PVL; 9. NEC; 10.sepsis; 11.chronic lung disease at 36 weeks; 12.PDA
Tapia 2012	Argentina, Chile, Paraguay, Perú, and Uruguay	Randomised, controlled, multicentre trial	256 preterm infants with birth weight 800 to 1500 grams who were spontaneously breathing at 5 minutes of lif	256 preterm infants with birth weight 800 to 1500 grams who were spontaneously breathing at 5 minutes of lif Control group: 125 infants randomised to the Oxygen/MV	Primary outcome 1. Any requirement for mechanical ventilation between study enrolment and hospital discharge Secondary outcomes 1. Death 2. BPD 3. Death/BPD 4. Use of surfactant 5. Pneumothorax 6. IVH (Grades 3 or 4) 7. PDA 8. Late-onset sepsis 9. ROP 10.Nasal damag

Fuente: Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2021 [citado 3 de marzo de 2023];2021(10). Disponible en: https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd001243.pub4

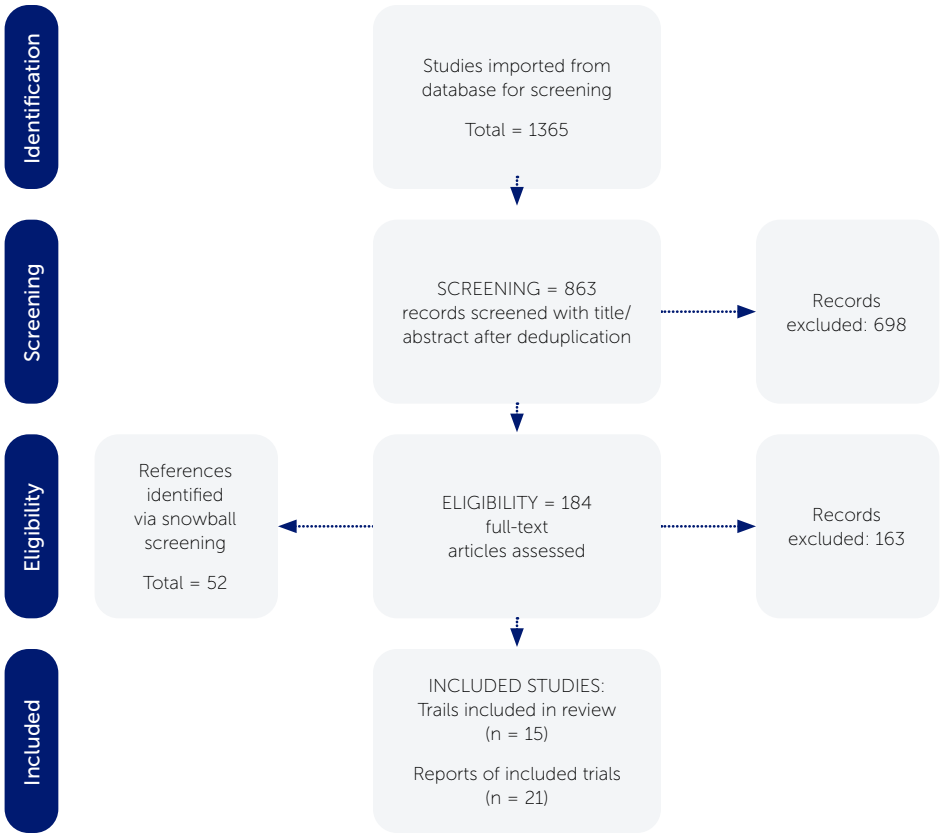
Terapia con cafeína para la apnea del prematuro



Fuente: Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. N Engl J Med. 2006;354(20):2112-21. doi:10.1056/ NEJMoa054065

Revisión sistemática y metaanálisis Participación de la familia en la atención de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer hospitalizados.

Diagrama PRISMA



Fuente: North K, Whelan R, Folger LV, Lawford H, Olson I, Driker S, et al. Family Involvement in the Routine Care of Hospitalized Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092O.

Tabla. Características de los estudios incluidos

Author, year (Study years)	Study type	Setting	Infants (N) Intervention (I) Control (C)	Participants	Intervention - Key components	Control	Outcomes (See outcomes tables)
Infrastucture							
Ortenstrand, A. 2010* (2006-2008)	Individual RCT	Two level-II NICUs in Sweden	N = 366 I = 183 C = 183	Mothers of preterm infants with GA < 37 weeks who needed care in a level II NICU with no major congenital malformation diagnosed on admission.	Family oriented ward: • Separate rooms for all families, including beds for both parents, a private bathroom, a bed for the infant • Each family ward had a 4-bed intensive care room, with staff continuously present • At least 1 of the parents was expected to stay 24 hours a day during the entire hospital stay • Infants in the intensive care rooms moved into the family rooms as soon as they reached a stable state	Standard care (SC) ward: • Infants beds with a 4-bed intensive care room in each ward and intermediate care rooms with 2 to 4 beds • Opportunity for parents to stay overnight was limited to a few days before discharge • During the daytime, the parents advised to be with their infant as much as possible • Same medical guidelines and nursing practices on family care (intervention) and standard care (control)	Mortality BPD Respiratory support Infection IVH ROP NEC Clinical Illness severity Lenght of stay
Morelius, E. 2012 (2006-2008)	Individual RCT	Two level-II NICUs in Sweden	N = 321 I = 167 C = 154	See Ortenstrand	See Ortenstrand	See Ortenstrand	Infant stress Parental stress
Packages of Family Intervention							
Bastani, F. 2015 (2010)	Individual RCT	Single NICU in Iran	N = 100 I = 50 C = 50	Inclusion: Primiparous mothers infants with GA 30-37 weeks with BW > 2000 g with respiratory distress syndrome. Mothers must be capable of caring for infant, have no chronic physical or mental illness, be literate, and able to commit at least 18h/day at the hospital. Exclusion: Congenital anomalies, ventilator requirement, neonatal death, refusal to continue the study.	Family centered care: • Parent education (neonatal care, maternal presence, and participation in the care process) • Skill assessment conducted of mothers by research team • After skills confirmed, mothers were responsible for the care of the neonate	Control group: • Mothers were not allowed to enter the NICU	Length of stay Readmission

Author, year (Study years)	Study type	Setting	Infants (N) Intervention (I) Control (C)	Participants	Intervention - Key components	Control	Outcomes (See outcomes tables)
Benzies, K. 2020 (2015-2018)	Cluster RCT	10 level-II NICUSs in Alberta, Canada	N = 765 I = 375 C = 390	Inclusion: Mothers of infants born 32-34 wks gestation who committed to spending 6 hrs/d in hospital. Exclusion: Maternal health, social, or language barriers, triplets or higher order multiples, palliative care or severe congenital anomalies.	Alberta Family integrated care: • Change in NICU culture to involves and supports parents • Relational communication: parents encouraged to participate in rounds and decision making • Parent education: multimodal educational curriculum • Parent support: psychosocial and peer support provided	Standard care • Routine NICU care • Postpartum depression screening • NICU parent journal	Length of stay Readmission Breastfeeding Parental stress Parental depression Parental anxiety
Chen, L. 2013 (2006-2008)	Individual RCT	Three NICUs in Taiwan	N = 178 I (CBIP) = 57 I (HBIP) = 63 C = 58	Inclusion: infants with very-low-birthweight (VLBW; < 1500 g), GA < 37 wks, admited to the hospital within 7 days of life, singleton or first child in a set of multiples, physiologically stable at PMA 36 wks. Exclusion: Congenital anomalies of severe neonatal disease (severe IVH, ROP, NEC).	Clinic- based intervention program (CBIP): • In-hospital interventions with developmental, family-centered care • Parental involvement in caregiving routines, developmental skills, feeding support, massage • Parent education Home-based intervention program (HBIP): • Same hospital interventions as plus post-discharge education related to development	Usual-care program: • Standard developmental care using Synactive theory to emphasize the minimal adverse impacts of the NICU environment	Length of stay Duration of respiratory support BPD IVH ROP Growth Neurodevelopment

Author, year (Study years)	Study type	Setting	Infants (N) Intervention (I) Control (C)	Participants	Intervention - Key components	Control	Outcomes (See outcomes tables)
Hei, M. 2021 (2014-2017)	Cluster RCT	11 level-III NICUs in 8 provinces in China	N = 601 I = 298 C = 303	Inclusion: Parents of infants born > 28 wks to < 35 wks gestation receiving enteral feeds and with stable vital signs for > 24 hrs. Exclusion: infants needing ventilator support, surgery, palliative care, severe social issues or language barriers, likely to discharge within 1 week, families unwilling to commit 6 hrs/d in hospital, or BW < 400 g.	Family integrated care model: • Only mothers could enter the NICU for direct infant care, but education and coaching sessions were open to both parents • Mothers spent ≥ 6 hours per day in the NICU providing non-medical care for their infants • Mothers attended regular education sessions and medical rounds	Control sites provided standard care according to existing local unit practices and did not receive the FICare training resources.	Mortality Respirtatory support Infection Length of stay Breastfeeding Growth
Heo, Y.J. 2019 (2017)	Individual RCT	Single tertiary NICU in South Korea	N = 66 I = 33 C = 33	Inclusion: Parents of infants born < 37 wks gestarion receiving high-flow nasal cannula or less respiratory support, not expected to be discharged within 1 month. Parents willing to commit time according to program plan. Exclusion: None stated.	Parent Participation Improvement Program: • Individualized interaction stage: parents established goals for NICU care • Pre-participation stage: parental education on selected topics • Active participation stage: parents engaged in nursing care and developmental activities	The parents in the control group were provided with the usual care according to the open unit policy. They were not limited in the number of visits or time. They were given general information about the condition of infants, and if they wanted to, they could provide care for their baby such as feeding or kangaroo care.	Respiratory support Length of stay Growth Parental attachment
Leifer, A.D. 1972 (NR)	Individual RCT	Single tertiary NICU in the United States	N = 44 I = 22 C = 22	Inclusion: Mothers of premature infants; not having had a previous premature infant; from intact families who lived within a 20 mile radius of the Stanford University Hospital; infant judged free of abnormalities and illnesses within 72 hours of birth; the result of a single birth, weighting between 2 and 4 pounds at birth. Exclusion: Not stated.	Maternal Newborn Contact and Caretaking • Maternal contact with infant including holding • Maternal participation in caretaking procedures	Standard Care: • Separation of mother and infant at birth • Parents only initially permitted visual contact with the infant • When infant 2100 grams, parents allowed all modes of contact as often as they chose • Separated infants were given additional handling several times a week by nurses	Parental attachment

Author, year (Study years)	Study type	Setting	Infants (N) Intervention (I) Control (C)	Participants	Intervention - Key components	Control	Outcomes (See outcomes tables)
Lv, B. 2019 (2016-2017)	Quasi-RCT	Single level-III NICU in China	N = 319 I = 156 C = 163	Inclusion: Parents of infants with BW < 1500 g who do not require invasive oxygen support. Parents willing to participants in care at least 4hr/d. Exclusion: infants with life-threatening congenital anomalies, surgery, palliative care or expected discharge within 1 week of enrollment.	Family centered care: • Parent education (newborn care, hand hygeine, feeding, skin-to-skin) • Involvement in basic infant care: after the maternal skills were assessed by the nurses, parents participated in the care for at least 4 h a day	The standard care group followed the routine caring model and adhered to the hospital regulations. The routine standard care for parents of VLBW infants was restricted by the visiting policies; parents were not allowed to visit their infant and thus not involved in the care of their infant. Parents could come to the hospital 3 days a week; Monday, Wednesday, and Friday. During these visits, the neonatologist would meet the parents in a special room outside the NICU. During these meetings, an update of the health status of their infant was provided and parents were able to see their infant by video connection. During week 2, parents received education on hand hygiene, neonatal resuscitation, daily nursing care (including bathing, feeding, and massage), and respiratory support.	BPD Respiratory support Infection IVH ROP NEC Length of stay Readmission Breastfeeding Cost of care
O´Brien, K. 2018* (2013-2015)	Cluster RCT	26 tertiary NICUs in Canada, Australia, and New Zealand	N = 1786 I = 895 C = 891	Inclusion: Parents of preterm infants with GA < 34 weeks who had no or low -level respiratory support. Exclusion: infants receiving palliative care, major life-threatening congenital anomalies, critical illness, high-level respiratory support (invasive ventilation), scheduled for transfer to another hospital, or parents unable to participate because of health, social, or language barriers.	Family integrated care: • Parent education (bedside coaching, newborn care, infant development and growth) and involvement in medical rounds • NICU team education and support • Parent environmental support • Parent psychosocial support	No FiCare intervention	Mortality BPD Respiratory support Infection IVH ROP NEC Length of stay Breastfeeding Growth Parental stress Parental anxiety

Author, year (Study years)	Study type	Setting	Infants (N) Intervention (I) Control (C)	Participants	Intervention - Key components	Control	Outcomes (See outcomes tables)
Cheng, C. 2021 (2013-2015)	Cluster RCT	26 tertiary NICUs in Canada, Australia, and New Zealand	N = 1383 I = 673 C = 710 Note: only reported number of mothers	See O´Brien	See O´Brien	See O´Brien	Parental stress Parental anxiety
Church, P.T. 2020 (NR)	Cluster RCT	14 NICUs in Canada	N = 185 I = 123 C = 62	Inclusion: infants born < 33 weeks gestation who were < 18-21 months of age who had enrolled in the Canada sites participating in the O´-Brien FICare cRCT. Exclusion: per O´Brien.	See O´Brien	See O´Brien	BPD IVH ROP NEC Growth Neurodevelepment Parental stress
Synnes, A. 2021 (2013-2015)	Cluster RCT	10 level-III NICUs in Canada	N = 455 I = 238 C = 217	Inclusion: infants born < 29 weeks gestation enrolled in the O´Brien FICare cRCT with a Canadian Neonatal Follow-Up Network neurodevelopmental assessment at 18-mo corected age. Exclusion: per O´Brien.	See O´Brien	See O´Brien	BPD Infection IVH ROP NEC Growth Neurodevelepment
Pillai, A. 2021 (2013-2015)	Individual RCT	Single university-affiliated NICU in Kerala, India	N = 165 I = 84 C = 81	Inclusion: Parents of infants born 28-33 wks gestation, admitted to enrolling hospital within 24 hrs of birth. Exclusion: Birthweight < 750 g, major congenital anomalies.	Early Parent Participation Program: • Time: 6 hrs per day minimum • Parent education (NICU routines, caregiving) • Parental involvement in bedside care of infant	• 24 hours NICU • Parent participation in care only when infant very stable	Mortality Respiratory support Pressor support Infection NEC Apnea Length of stay Time to full feeds Breastfeeding Malnutrition Feeding intolerance Growth

Author, year (Study years)	Study type	Setting	Infants (N) Intervention (I) Control (C)	Participants	Intervention - Key components	Control	Outcomes (See outcomes tables)
Verma, A. 2017 (2010-2012)	Individual RCT	Single referral NICU in Northern India	N = 295 I = 148 C = 147	Inclusion: Neonates admitted to the NICU with at least 2 attendants. Exclusion: Critically sick neonates, major congenital malformations, multiple.	Family centered care: • Parents education (intro to nursery, danger signs, infant feeding) • Skill assessment conducted by research team	Conventional care. Kangaroo mother care, breastfeeding, milk expression and discharge counselling were taught and practiced in both groups as standard practices.	Mortality Respiratory support Infection Length of stay Breastfeeding
Welch, M.G. 2013* (2009-2012)	Individual RCT	Single NICU in the United States	N = 150 I = 78 C = 72	Inclusion: infants born 26-35 weeks gestation admitted to the NICU who were free of major congenital defects, singleton or twin gestation, and above the third percentile of weight for gestational age at birth. Exclusion: Mother had a history of drug dependence, psychosis or other severe mental health problems, could not speak adequate English for obtaining consent, was younger than 18 years of age, did not have support from at least one additional adult in the home, or was too ill to participate; anticipated infant discharge within less than 10 days, inability of the mother to meet the visitation goal of 4 times/week, inability of the family to participate in post-discharge follow-up, prior enrollment of the mother and/or infant in a competing study, withholding of approval by attending physician, or infant death.	Family Nurture Intervention • Calming sessions involving scent cloth exchange, calming touch, and holding procedures/skin-to-skin or wrapping • Encouraging parents to feed, change, bathe baby	Mothers in the Standard Care (SC) group followed hospital protocol. SC mothers were able to engage in nurturing activities of their choosing, which in this NICU included skin-to-skin or non-skin-to-skin holding.	Mortality Sepsis NEC IVH ROP BPD Length to stay
Welch, M.G. 2015 (2009-2012)	Individual RCT	Single NICU in the United States	N = 82 I = 45 C = 37	See Welch 2013	See Welch 2013	See Welch 2013	Neurodevelopment

Author, year (Study years)	Study type	Setting	Infants (N) Intervention (I) Control (C)	Participants	Intervention - Key components	Control	Outcomes (See outcomes tables)
Yu, Y-T. 2017* (2012-2014)	Individual stratified RCT	Three NICUs in Taiwan	N = 269 I = 129 C = 140	Inclusion: Parents of preterm infants (GA < 37 weeks) with VLBW (BW < 1500 g), infant must be singleton or first child of multiples. Exclusion: Non-Taiwanese parents, maternal substance abuse, separated parents, congenital anomalies, severe perinatal or neonatal diseases, persistently unstable physiological conditions at 36 wks PMA or hospitalization/ oxygen use at 44 wks PMA.	Family centered intervention program: • The FCIP group received in-NICU (5 sessions) and after-discharge interventions (4 clinic visits and 3 home visits) • In-NICU parent education (NICU environment, feeding, massage, child interaction and development, parental support, and transition home) • Emphasized early involvement and collaborative care for parents in the NICU • After-discharge interventions were related to ongoing education	Usual care program: • Received in-NICU interventions (5 sessions) and after-discharge phone calls (7 times) • In-NICU interventions in the UCP delivered by PT and nurses but not family-focused • Post-discharge telephone calls on general care	BPD Respiratory support Infection ROP Length of stay Time to full feeds Feeding intolerance Growth Neurodevelopment
Yu, Y-T. 2019 (2012-2014)	Individual stratified RCT	Three NICUs in Taiwan	N = 269 I = 129 C = 140	See Yu 2017	See Yu 2017	See Yu 2017	Neurodevelopment
Zeraati, H. 2017 (NR)	Individual RCT	Single tertiary NICU in IRAN	N = 70 I = 35 C = 35	Inclusion: Mothers of preterm infants with GA 30-36 weeks who were clinically stable. Exclusion: Care of the infant by other members of the family other than mother, addicted mothers, history of anxiety disorders and depression in mothers, quitting for any reason, death of the infant.	Family centered care: • Maternal education (prematurity, parental care, discharge preparation) • Participation in routine care of infant • Maternal skill assessment conducted by research team	The mothers of infants in both groups spent nearly all day with their infants. The control group received routine interventions and care.	Length of stay Parental attachment

Author, year (Study years)	Study type	Setting	Infants (N) Intervention (I) Control (C)	Participants	Intervention - Key components	Control	Outcomes (See outcomes tables)
Zhang, R. 2018 (2014-2016)	Individual RCT	Single tertiary NICU in China	N = 66 I = 33 C = 33	Inclusion: Parents of infants < 37 weeks gestation able to commit at least 4 hrs per day with infant. Exclusion: infant with life-threatening congenital anomaly; critical illness; respiratory support i.e. CPAP, ventilator; family, social, or language barriers.	Family centered care: • No direct contact for first 2 weeks (same as control group) • Week 2 w/control group: parent education (hand hygiene, neonatal resuscitation, daily nursing care) • Week 3: parents allowed to visit their infant and participate as primary caregivers until discharge for a minimum of 4 hours per day	No direct contact. Week 2 w/ intervention group: parent education (hand hygiene, neonatal resuscitation, daily nursing care). The parents not allowed to visit their infant during admission but could come to the parent waiting area of the NICU and communicate with the physicians and nurses 3 days a week.	BPD NEC Infection ROP Code blue rate Length of stay Readmission Breastfeeding Growth Neurodevelopment Parental stress Parental anxiety

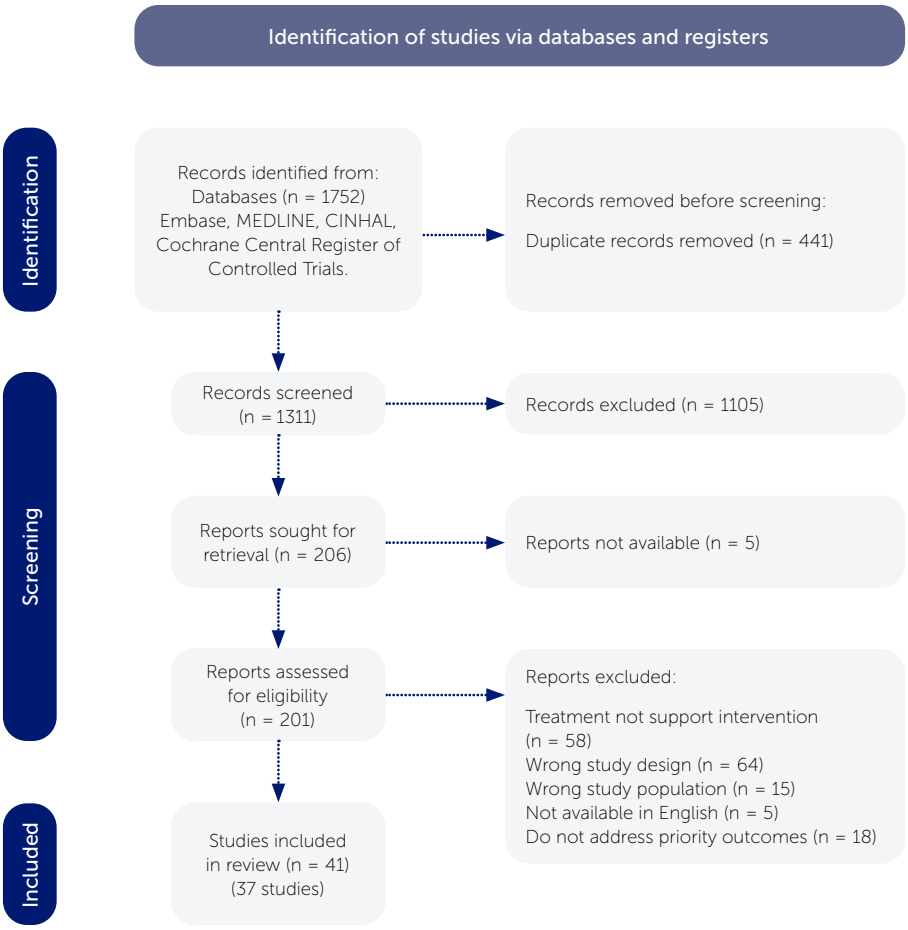
Note that trials are bolded and substudies are in regular font. Asterisks indicate parent studies associated substudies also included in this review.

BPD=bronchopulmonary dysplasia; BW=birthweight; CPAP=continuous possitive airway pressure; cRCT=cluster randomized controlled trial; FICare=family integrated care; GA=gestational age; IVH=intraventricular hemorrhage; NEC=nectrotizing enterocolitis; NICU=neonatal intensive care unit; PMA=postmenstrual age; RCT=randomized controlled trial; ROP=retinopathy of prematurity

Fuente: North K, Whelan R, Folger LV, Lawford H, Olson I, Driker S, et al. Family Involvement in the Routine Care of Hospitalized Preterm or Low Birth Weight Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. Pediatrics. 1 de agosto de 2022;150(Supplement 1):e2022057092O.

Revisión sistemática Intervenciones para apoyar a los padres, familias y cuidadores en el cuidado de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer en el hogar.

Diagrama PRISMA



Fuente: Bedwell C, Danna VA, Tate N, Dwan K, Portela A, Lavender T. Interventions to support parents, families and caregivers in caring for preterm or low birth weight infants at home: a systematic review [Internet]. medRxiv; 2022 [citado 3 de marzo de 2023]. p. 2022.10.25.22281452. Disponible en: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2022.10.25.22281452v1

ANEXO 6. Resumen de los estudos

Tablas. *Resumen de los estudios incluidos.*

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Sivanandan 2022 **Diseño:** Revisión sistemática **País:** India, Suecia, Madagascar, Gambia, Ghana, India, Malawi, Nigeria y Tanzania **Objetivo:** Comparar los efectos del cuidado madre canguro versus cuidado convencional, inicio temprano dentro de las 24 horas del nacimiento versus tardío, en resultados críticos como mortalidad neonatal	**Fuentes buscadas:** MEDLINE, PubMed, OVID, CENTRAL The Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, PsycINFO, AMED, EMCARE y BN. **Criterios de inclusión:** ensayos aleatorizados, cuidado madre canguro (KMC), tratamientos convencionales, recién nacidos de bajo peso y recién nacidos prematuros, estabilidad del niño en el momento de la inscripción, patrones de lactancia, entorno del estudio. **Total, de estudios incluidos:** 31 estudios (participantes: 15 559 lactantes).	Algunos estudios tenían un riesgo alto o incierto de sesgo de selección (debido a la falta de información sobre la asignación) ocultación) y sesgo de detección (porque los evaluadores de resultados no estaban cegados a la intervención). **-Cuidado madre canguro versus atención neonatal convencional:** El análisis combinado reveló una reducción del 32 % en la mortalidad al alta o 40 semanas de edad posmenstrual o 28 días después del nacimiento (RR 0,68; IC 95 % 0,53 a 0,86; heterogeneidad =0 % (12 estudios; 10 505 infantes) evidencia de certeza alta. En el análisis de subgrupos, la mortalidad al alta o 28 días se redujo para los bebés con edad gestacional≤34 semanas, así como > 4 semanas, pesos ≤ 2000 g o > 2000 g al nacimiento/inscripción, durante una duración diaria de cuidado madre canguro de al menos > 8 horas por día. Reducción de la mortalidad a los 6 meses de edad del 25 % en la mortalidad (RR 0,75; IC 95 %: 0,62 a 0,92; alta certeza de la evidencia 84 estudios), el 15 % en infección grave/sepsis en el último seguimiento (RR 0,85, IC 95 %: 0,79 a 0,92; 9 ensayos, 9847 recién nacidos; redujo el riesgo de hipotermia (RR 0,32, IC 95 %: 0,19 a 0,53; 11 ensayos, 1169 lactantes; evidencia de certeza moderada. Hubo mayor ganancia de peso por día, de longitud y circunferencia cefálica. Las tasas de lactancia materna exclusiva fueron mayores al alta/28 días de vida (RR 1,48, IC 95 %: 1,44 a 1,52; 9 ensayos, 9983 lactantes, evidencia de certeza muy baja). **-Método madre canguro (MMC) de inicio temprano versus inicio tardío:** El estudio mostró una reducción significativa en los riesgos de mortalidad a los 28 días de edad (RR 0,78, IC 95 %: 0,66 a 0,92; 3 estudios, 3 533 lactantes, evidencia de certeza alta, sepsis hasta 28 días seguimiento, RR 0,85, IC 95 % 0,76 a 0,96; evidencia de certeza baja, hipotermia al alta o a los 28 días, RR 0,74, IC 95 %: 0,61 a 0,90; evidencia de certeza alta, y mejoría en

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
		la lactancia materna exclusiva al alta RR 1.12, IC 95 %: 1,10 a 1,19; evidencia de certeza moderada. También hubo una disminución de la duración de la estancia hospitalaria. En el análisis de subgrupos, hubo evidencia de una reducción en la mortalidad a los 28 días para los bebés con EG ≤ 34 semanas y peso corporal ≤ 2000, pero hubo pocos datos para lactantes > 34 semanas y peso > 2000 g al nacer. La mortalidad reducida con una duración de método madre canguro de al menos> 16 horas por día, con pocos datos para método madre canguro diario con duración de > 8 o 6 a 16 hrs por día.
Estudio: Hurt L. **Diseño:** Síntesis de evidencia cualitativa **País:** Reino Unido **Objetivo:** Comprender las perspectivas de las familias sobre el cuidado reemplazado por los servicios de salud para bebés prematuros o de bajo peso al nacer en hospitales y en la comunidad. Sintetizar las opiniones de los miembros de la familia, incluidas las madres, los padres, cuidadores, abuelos, hermanos u otros miembros de la familia.	**Fuentes buscadas:** Registro Cochrane Central de Ensayos controlados, LILACS, MEDLINE, PsycINFO, Sociological Abstracts, Web of Science y African Journals Online. **Criterios de inclusión:** estudios primarios sin restricciones de idioma, padres, familias, cuidadores u otros miembros de la familia, RN prematuros (< 37 semanas o subcategorías); lactantes nacidos con bajo peso al nacer (< 2500 g o subcategorías), entorno e ingresos económicos. **Total, de estudios incluidos** 49 estudios, 25 países población 1143 cuidadores de los estudios primarios. 18 estudios incluyeron solo madres, 23 incluyeron padres y dos incluyeron abuelos.	Los entornos hospitalarios poco acogedores, con apoyo logístico deficiente, apoyo emocional deficiente, falta de relaciones de colaboración con el personal y la falta de información resultaron en una capacidad limitada para que los padres participen en las actividades que más les importan: participar activamente en cuidar y criar a su bebé. Los datos también indicaron que las actitudes y los comportamientos de los profesionales de la salud son muy importantes para las familias. Esto incluye una buena comunicación y habilidades sociales y competencia clínica, así como la coherencia entre los profesionales.
Estudio: Agneta Anderzén 2014 **Diseño:** Metasíntesis cualitativo **País:** Suecia **Objetivo:** Sintetizar e interpretar los hallazgos del cuerpo de investigación sobre las experiencias parentales del cuidado piel con piel	**Fuentes buscadas:** CINAHL, PubMed, SciElo y LILACS. **Criterios de inclusión:** no reportados **Total, de estudios incluidos:** 29 artículos cualitativos originales de 9 países, que informaban las experiencias de 401 madres y 94 padres.	Los padres, principalmente las madres, experimentaron que el cuidado piel con piel los hacía sentir bien, que era algo beneficioso para su bebé y los ayudaba a establecer un vínculo con su bebé. Mostraron satisfacción por una experiencia de aprendizaje relacionado con la búsqueda de un rol y la mejora de la autoestima, preparando a las madres para asumir plena responsabilidad después del alta hospitalaria. El contacto piel con piel también aumenta el bienestar de los padres al reducir el dolor emocional y fortalecer su esperanza en la recuperación del infante.

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Smith Emily **Diseño:** Revisión sistemática **País:** EE. UU. **Objetivo:** Identificar las barreras y los facilitadores de la implementación y ampliación de método madre canguro desde la perspectiva de los cuidadores.	**Fuentes buscadas:** Pubmed, Embase, Web of Science, Scopus AIM, LILACS, IMEMR, IMSEAR y WPRIM y OMS. **Criterios de inclusión:** barreras o facilitadores de la implementación exitosa de método madre canguro desde la perspectiva familiar según la experiencia de los cuidadores y proveedores de salud que habían implementado el método madre canguro. **Total, de estudios incluidos** 98 estudios.	Se identificó apoyo social deficiente, la falta de tiempo en el hospital o en el hogar y las preocupaciones médicas sobre la madre o el bebé. Falta de privacidad y de recursos para el método canguro en las instalaciones. La falta de vínculo de las madres con sus bebés prematuros, en algunos casos, la falta de vínculo con el bebé se debió al miedo, el estigma, la vergüenza, la culpa o la ansiedad por tener un bebé prematuro. Los padres no se sintieron apoyados por sus familias o comunidades.
Estudio: Chiara Ionio, Giulia Ciuffo y Marta Landoni **Diseño:** Revisión sistemática **País:** Italia **Objetivo:** -Investigar y recordar a las personas la importancia vital del contacto y el tacto. - Explorar e investigar cómo el contacto piel con piel regula el estrés en una relación padre-hijo.	**Fuentes buscadas:** PubMed, Scopus y ScienceDirect **Criterios de inclusión:** contacto piel con piel, cuidado canguro, toque infantil, estrés, artículos de investigación empírica y revisados por pares, publicados en revistas científicas indexadas o preimpresos, escritos en inglés, publicados entre 2015 y 2020 y respondían a la pregunta de investigación. **Total, de estudios incluidos** 22 estudios.	Después del cuidado canguro, la mejora de la FC se debió al cambio de posición y el aumento de la temperatura corporal debido al contacto piel a piel de los bebés con sus madres, hay mejoras en los parámetros fisiológicos particularmente en los bebés vulnerables. El estrés materno y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, se midieron antes y después de la práctica del cuidado canguro. El método canguro (contacto piel a piel) se realizó tres veces por semana, y se instruyó a las mujeres para que se quitaran la camisa y esterilizaran el pecho para recibir a sus bebés, este demostró una reducción significativa en el nivel de estrés después del cuidado canguro. El contacto piel con piel puede regular el estrés, la ansiedad y la angustia psicológica tanto de la madre como del bebé.
Estudio: Strobel, Natalie A **Diseño:** Revisión sistemática y metanálisis **País:** Australia Occidental **Objetivo:** Evaluar el efecto de alimentar a los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer con fórmula infantil en comparación con la leche materna sobre la mortalidad, la morbilidad, el crecimiento, el desarrollo neurológico y la discapacidad.	**Fuentes buscadas:** Medline (Ovid), Embase (Ovid) y el Registro Cochrane Central **Criterios de inclusión:** Recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, leche de la propia madre o leche humana donada, cualquier leche de fórmula que incluyera fórmula artificial para lactantes (que incluye proteína de leche de vaca, proteína de soya, otra proteína o fórmula hidrolizada) u otra leche animal. **Total, de estudios incluidos** 42 estudios de 21 países: (participantes: 89 638 recién nacidos), no hubo ECA, 34 estudios de cohorte, 5 cruce de cohortes y 3 caso control.	La evidencia sobre la mortalidad OR 1,26, IC 95 % 0,91–1,76), infección (OR 1,52, IC 95 % 0,98–2,37), neurodesarrollo cognitivo (DME -1,30, IC 95 %: -3,53 a 0,93), o en los parámetros de crecimiento. En los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer, la evidencia de certeza baja a muy baja indica que la alimentación con fórmula infantil en comparación con la leche materna tiene poco efecto sobre la mortalidad por todas las causas, la infección, el crecimiento o el desarrollo neurológico, y un mayor riesgo de desarrollar enterocolitis necrosante.

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Quigley, María, 2019 **Diseño:** Revisión sistemática **País:** Reino Unido **Objetivo:** Determinar el efecto de la alimentación con fórmula en comparación con la leche materna de donante sobre el crecimiento y el desarrollo en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer	**Fuentes buscadas:** Cochrane Central de Ensayos Controlados, Ovid MEDLINE, Embase **Criterios de inclusión:** Ensayos controlados aleatorios o cuasi-aleatorios (ECA) que compararon la alimentación con fórmula versus la leche materna de donante en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer. **Total, de estudios incluidos** Doce ensayos (participantes: 1 879 recién nacidos) (Cuatro ensayos compararon fórmula estándar a término versus la leche materna de donante y ocho compararon la fórmula para prematuros enriquecida con nutrientes versus la leche materna de donante. Solo los cinco ensayos más recientes usaron suplementos nutricionales)	Cuatro ensayos con debilidad metodológica (ocultación de la asignación), en la mayoría hubo la falta de cegamiento. De los ensayos incluidos, la mayoría fueron financiados por empresas que fabricaron la fórmula del estudio. En los lactantes prematuros y de BPN, la evidencia de certeza moderada indica que la alimentación con fórmula en comparación con la leche materna de donante, ya sea como complemento de la leche materna extraída o como dieta única, produce tasas más altas de aumento de peso, crecimiento lineal y crecimiento de la cabeza. y un mayor riesgo de desarrollar enterocolitis necrosante. Los datos del ensayo no muestran un efecto sobre la mortalidad por todas las causas, o sobre el crecimiento o el neurodesarrollo a largo plazo.
Estudio: Brown JVE **Diseño:** Revisión sistemática **País:** Reino Unido **Objetivo:** Determinar si la leche humana enriquecida con nutrientes múltiples, en comparación con la leche humana no enriquecida, afecta resultados importantes (incluida la tasa de crecimiento y el desarrollo neurológico) de los lactantes prematuros sin aumentar el riesgo de efectos adversos (como la intolerancia alimentaria y la enterocolitis necrosante).	**Fuentes buscadas:** Cochrane Central de Ensayos, MEDLINE, Embase, CINAHL, bases de datos de ensayos clínicos, resúmenes de congresos y listas de referencias de artículos recuperados para ensayos controlados aleatorios y ensayos cuasi-aleatorios. **Criterios de inclusión:** Ensayos controlados aleatorios y cuasi-aleatorios, incluidos los ensayos controlados aleatorios grupales. RN prematuros (< 37 semanas de edad gestacional) o con bajo peso al nacer (< 2500 g) que reciben leche materna humana. **Total, de estudios incluidos** 18 ensayos (participantes 1 456 recién nacidos prematuros).	Evidencia de certeza baja a moderada que muestra que la fortificación con múltiples nutrientes de la leche materna aumenta la tasa de peso (DM 1,76 g/kg/d, intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,30 a 2,22), cuerpo longitud (DM 0,11 cm/semana, IC 95 %: 0,08 a 0,15) o perímetro cefálico (DM 0,06 cm/semana, IC 95 %: 0,03 a 0,08) entre los RN prematuros hospitalizados. Evidencia de certeza baja que sugiere efectos del enriquecimiento con múltiples nutrientes sobre el riesgo de enterocolitis necrotizante en lactantes prematuros (RR típico 1,37; IC 95 %: 0,72 a 2,63; 13 estudios, 1110 lactantes). Alimentar a los RN prematuros con leche materna humana fortificada con múltiples nutrientes en comparación con la leche materna humana no fortificada se asocia con aumentos modestos en las tasas de crecimiento en RN prematuros hospitalizados.

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Walsh V **Diseño:** Revisión sistemática **País:** Reino Unido **Objetivo:** Comparar los efectos de la alimentación con fórmula enriquecida con nutrientes versus fórmula estándar sobre el crecimiento y desarrollo de los recién nacidos prematuros.	**Fuentes buscadas:** Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, MEDLINE, Embase, índice acumulativo de literatura de enfermería y salud relacionada, actas de congresos, revisiones anteriores, y bases de datos de ensayos clínicos. **Criterios de inclusión:** Ensayos controlados aleatorios y cuasi-aleatorios que compararon la alimentación de lactantes prematuros con fórmula enriquecida con nutrientes (proteína y energía más minerales, vitaminas u otros nutrientes) versus fórmula estándar. **Total, de estudios incluidos** Siete ensayos (participantes: 590 recién nacidos prematuros).	Los ensayos se realizaron hace más de 30 años, fueron financiados por la industria de las fórmulas y fueron pequeños con debilidades metodológicas (incluida la falta de enmascaramiento) que podrían sesgar las estimaciones del efecto. Evidencia de certeza baja sugiere que la alimentación con fórmula enriquecida con nutrientes aumenta las tasas hospitalarias de aumento de peso (DM 2,43 g/kg por día, IC 95 %: 1,60 a 3. 26) y el crecimiento del perímetro cefálico (DM 1,04 mm/semana, IC 95 %: 0,18 a 1,89). Los lactantes que recibieron fórmula enriquecida con nutrientes tuvieron puntuaciones más altas del índice de desarrollo psicomotor de Bayley a los 18 meses después del término (DM 6,56; IC 95 %: 2,87 a 10,26; sobre el efecto de la alimentación con fórmula enriquecida con nutrientes sobre el riesgo de enterocolitis necrotizante en lactantes prematuros (RR típico 0,72, IC 95 %: 0,41 a 1,25; 3 estudios, 489 infantes).
Estudio: Chitale Ramaa **Diseño:** Revisión sistemática y un metanálisis **País:** EE. UU. **Objetivo:** Evaluar los efectos del inicio temprano de la alimentación enteral dentro de los primeros días después del nacimiento en comparación con el inicio tardío.	**Fuentes buscadas:** Medline, Scopus, Web of Science, CINAHL. **Criterios de inclusión:** Ensayos controlados aleatorios (ECA), sin restricción del idioma, RN de bajo peso al nacer (< 2500 g) o prematuros (< 37 semanas de edad gestacional) lactantes, inicio temprano o tardío, cualquier método de alimentación. **Total, de estudios incluidos** 14 ensayos controlados aleatorios (participantes 1 505).	El inicio temprano de la alimentación probablemente redujo la mortalidad al alta y a los 28 días (1292 participantes, 12 ECA, riesgo relativo 0,69, IC 95 %: 0,48–0,99, evidencia de certeza moderada) y duración de la hospitalización (1100 participantes, 10 ECA, diferencia de medias 3,20 días, IC 95 %: 5,74 - 0,66, puede reducir el riesgo de sepsis RR 0,90, IC 95 %: 0,54–1,52 en 5 ECA con 626 participantes). Sobre la base de evidencia de certeza baja, la alimentación temprana puede tener poco efecto sobre la enterocolitis necrosante, la intolerancia alimentaria y los días para recuperar el peso.
Estudio: Talej Megan **Diseño:** Revisión sistemática y un metanálisis **País:** **Objetivo:** Evaluar los efectos de la alimentación de respuesta en comparación con la alimentación programada en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer.	**Fuentes buscadas:** PubMed, Scopus, Web of Science, CINAHL, LILACS y INDEX MEDICUS. **Criterios de inclusión:** ECA que compararon los efectos de la alimentación receptiva versus programada en lactantes prematuros (<37 semanas) y BPN (<2,5 kg). **Total, de estudios incluidos** 11 estudios elegibles y datos de ocho ensayos controlados aleatorios con 455 participantes se agruparon en los metanálisis.	Al alta, la diferencia media en el peso corporal entre la intervención (alimentación de respuesta) y la comparación (alimentación programada) fue de -2,80 g por día (IC 95 %: -3,39 a -2,22, heterogeneidad del 50 %, evidencia de certeza baja, 4 ensayos, 213 participantes); -0,99 g/kg por día (IC 95 %: -2,45 a 0,46, heterogeneidad 74 %, evidencia de certeza muy baja, 5 ensayos, 372 participantes); -22,21 g (IC 95 %: -130,63 - 86,21, homogeneidad 41 %, evidencia de certeza baja, 3 ensayos, 183 participantes). La diferencia media en la duración de la hospitalización fue de -1,42 días (IC 95 %: -5,43 - 2,59, heterogeneidad 88 %, evidencia de certeza muy baja, cinco ensayos, 342 participantes). En general, la alimentación receptiva puede disminuir el aumento de peso

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
		en el hospital. Aunque la evidencia es muy incierta, la alimentación reactiva puede disminuir levemente la duración de la hospitalización. La evidencia fue insuficiente para comprender los efectos de la alimentación de respuesta en comparación con la alimentación programada sobre la mortalidad, la morbilidad, el crecimiento lineal y los resultados del desarrollo neurológico.
Estudio: Dorling Jon **Diseño:** Ensayo aleatorio controlado **País:** Reino Unido y República de Irlanda **Objetivo:** Evaluar si los incrementos diarios de alimentación más rápidos (30 mL/kg por día) o más lentos (18 mL/kg por día) mejoran la supervivencia sin discapacidad moderada o grave a los 24 meses de edad corregido para la edad gestacional y otra morbilidad y mortalidad en lactantes muy prematuros o con MBPN. Evaluar el impacto económico de los dos incrementos diarios de alimentación.	**Fuentes buscadas:** Ensayo clínico **Criterios de inclusión:** Participantes: lactantes nacidos con < 32 semanas de gestación o con un peso al nacer de < 1500 g, que recibían < 30 mL/kg por día de leche. **Total, de estudios incluidos** Un ensayo controlado aleatorio multicéntrico, de dos brazos, de grupos paralelos, en lactantes muy prematuros o de MBPN al nacer (participantes 2 804 bebés).	Se asignaron al azar 1400 a incrementos más rápidos y 1404 a incrementos más lentos. El aumento de los volúmenes de alimentación enteral en incrementos diarios de 18 mL/kg frente a 30 mL/kg no afectó el resultado primario de supervivencia sin discapacidad del neurodesarrollo moderada o grave, sepsis de aparición tardía o enterocolitis necrosante en lactantes muy prematuros o de MBPN. El avance de la alimentación más rápidamente redujo la duración de la nutrición en 2 días, pero se asoció con un aumento inesperado en la frecuencia de resultados motores anormales a los 24 meses de edad gestacional corregida. Ocurrieron 129 muertes durante la estadía hospitalaria, 62 en el grupo de incremento más rápido y los 67 en el grupo de incremento más lento. Los costos totales estimados del uso de los servicios de salud durante los primeros 2 años después del nacimiento fueron de aproximadamente £ 134,5 millones a los asignados en incrementos de alimentación más rápidos en comparación con £ 136,6 millones para los asignados a incrementos de alimentación más lentos.
Estudio: Yang Chien **Diseño:** Revisión sistemática y metanálisis **País:** EE.UU. **Objetivo:** Evaluar los efectos de la lactancia materna exclusiva durante menos de 6 meses en comparación con 6 meses en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer	**Fuentes buscadas:** Medline, Scopus, Web of Science, CINAHL e Index Medicus **Criterios de inclusión:** ECA, ensayos no aleatorios, estudios observacionales y de métodos mixtos. Participantes: lactantes prematuros edad gestacional menor de 37 semanas o lactantes con bajo peso al nacer (peso al nacer inferior a 2500 g), todos los idiomas. **Total, de estudios incluidos** 2 estudios (participantes: 307 recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer).	El estudio describe que los bebes con alimentación durante 4 y 6 meses, la DM del peso a la edad corregida a los 12 meses fue de 0,1 (IC 95 %: -0,2 - 0,4, heterogeneidad = NA, evidencia de certeza baja, en un ensayo con 188 participantes). La DM sobre el aumento de peso y de longitud entre las 16 y las 26 semanas EG fueron -13 g (IC 95 %: -143 - 117, heterogeneidad = NA, y -0,2 cm (IC 95 %: -0,6 - 0,2, heterogeneidad = NA, evidencia de certeza muy baja, 1 ensayo, 119 participantes). La lactancia materna exclusiva durante menos de 6 meses puede tener poca o ninguna diferencia en peso en bebés prematuros o de bajo peso al nacer (evidencia de certeza baja).

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
		Evidencia muy incierta con respecto a si había alguna diferencia en los resultados de mortalidad, morbilidad, crecimiento y desarrollo neurológico entre los que recibieron lactancia materna exclusiva durante menos de 6 meses y durante 6 meses.
Estudio: Manapurath **Diseño:** Revisión sistemática y metanálisis **País:** India y Noruega **Objetivo:** Evaluar el efecto de la administración de suplementos de hierro enteral sobre los resultados de mortalidad, morbilidad, crecimiento y desarrollo neurológico en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche humana. Los objetivos secundarios fueron evaluar el efecto sobre los biomarcadores, la dosis y el momento.	**Fuentes buscadas:** PubMed, Embase, Cochrane central **Criterios de inclusión:** ECA, ensayos cuasialeatorios que examinaron el impacto de la administración de suplementos de hierro enteral o el efecto de diferentes dosis, duración y momento del inicio de la administración de suplementos de hierro sobre la mortalidad, la morbilidad, el crecimiento, el desarrollo neurológico y la salud, resultados de biomarcadores en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer que fueron alimentados con leche propia de la madre o leche humana de donante. **Total, de estudios incluidos** Ocho ensayos (once informes; 1093 participantes, siete países).	Evidencia de certeza moderada de un aumento en el crecimiento lineal, aumento en la hemoglobina y una reducción en la prevalencia de anemia en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer alimentados con leche humana que recibieron 2 a 4 mg/kg por día de hierro suplementario enteral. Hubo poco o ningún efecto sobre la morbilidad (enterocolitis necrotizante, sepsis o intolerancia alimentaria), incluido ningún aumento del riesgo de infección en el desarrollo neurológico. Evidencia de certeza muy baja de un aumento en la concentración de ferritina cuando se proporcionó hierro a las dos semanas comparado con ocho semanas después de nacer. Los Biomarcadores (hemoglobina y ferritina) fueron de mayor certeza debido a los tamaños de estudio más grandes y menos heterogeneidad y están influenciados por los niveles de inflamación. No datos sobre mortalidad.
Estudio: Sinha Bireshwar **Diseño:** Revisión sistemática y Metanálisis **País:** India y Noruega **Objetivo:** Estimar el efecto del zinc enteral versus ningún suplemento de zinc en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche humana sobre la mortalidad, el crecimiento, las morbilidades y el desarrollo neurológico	**Fuentes buscadas:** PubMed, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados y Embase **Criterios de inclusión:** (ECA) y ensayos cuasi-aleatorios en los que los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche materna o leche humana donada fueron asignados para recibir suplementos de zinc o sin zinc. **Total, de estudios incluidos** 14 ensayos (participantes: 9940 recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer de 11 países)	Estudios con evidencia de certeza baja a moderada describen que la administración de suplementos enterales de zinc aumentó de peso, longitud y circunferencia de la cabeza y disminución de la diarrea al final del último seguimiento y mostró evidencia de certeza muy baja a baja de que el zinc puede tener poco o ningún efecto sobre la mortalidad, infección respiratoria, sepsis y hospitalización. Evidencia de certeza muy baja a baja de 2 ensayos, que la administración de suplementos de zinc puede disminuir las puntuaciones de desarrollo mental y puede no tener ningún efecto sobre puntajes de desarrollo psicomotor.

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Kumar Mohan **Diseño:** Revisión sistemática y un metanálisis **País:** 8 países (Canadá, Egipto, Finlandia, India, Irán, Israel, Turquía y EE. UU.). **Objetivo:** Evaluar el efecto de la administración enteral de suplementos de vitamina D en comparación con la ausencia de suplementos de vitamina D sobre la mortalidad, la morbilidad, el crecimiento y el desarrollo neurológico en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche materna o leche humana de donante. También se evaluaron los efectos sobre biomarcadores (vitamina D, calcio, fósforo, fosfatasa, alcalina y niveles de hormona paratiroidea). Los objetivos secundarios fueron determinar el momento óptimo de inicio, dosis y la duración de la suplementación con vitamina D.	**Fuentes buscadas:** Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, Medline y Embase desde el inicio hasta el 16 de marzo de 2021. **Criterios de inclusión:** (ECA) y ensayos no aleatorizados. Lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con la propia leche de su madre o con leche humana de donante, se incluyeron datos que compararon la dosis, la duración y el momento de inicio. **Total, de estudios incluidos** Se incluyeron 16 ensayos (20 informes), 4348 bebés participantes.	Este estudio mostró el efecto de la administración de suplementos de vitamina D enteral para lactantes prematuros o con bajo peso al nacer sobre el crecimiento y la deficiencia de vitamina D en comparación con la ausencia de suplementos o el placebo, hubo poco o ningún efecto sobre la mortalidad, la morbilidad y los resultados del desarrollo neurológico. (evidencia de certeza moderada) No hubo evidencia de un efecto diferencial en el subgrupo de lactantes < 32 semanas de edad gestacional o peso al nacer < 1500 gr. Los tamaños de las muestras fueron pequeños y la evidencia fue de certeza muy baja en la compararon de las dosis diarias altas (800 UI a 1600 unidades internacionales [UI]) versus dosis bajas (400 UI) de vitamina D en lactantes prematuros o con bajo peso al nacer. No se observaron efectos sobre la mortalidad, la morbilidad o el crecimiento. Se requieren más estudios que permitan comprender el momento óptimo de inicio, la duración del tratamiento y la dosificación de vitamina D enteral para bebés prematuros o con bajo peso al nacer.
Estudio: Manapurath, Rukman M **Diseño:** Revisión sistemática y un metanálisis **País:** **Objetivo:** Evaluar los efectos de la administración de suplementos de vitamina A en dosis enterales "bajas" (dosis diarias de #10000 unidades internacionales) en comparación con ningún suplemento de vitamina A en lactantes prematuros y con bajo peso al nacer (BPN) alimentados con leche humana.	**Fuentes buscadas:** Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados; Medline, Embase, Scopus, Web of Science, CINAHL desde el inicio hasta el 16 de marzo de 2021. **Criterios de inclusión:** ECAS y ensayos no aleatorios Lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche materna o leche humana de donante que compararon vitamina A enteral con ninguna vitamina A o placebo y datos que compararon la dosis, la duración y el momento de inicio. **Total, de estudios incluidos** Cuatro ensayos. (participantes 800 RN con MBPN <1,5 kg o <32 semanas de gestación).	El estudio mostró que demostramos que una dosis diaria baja (#10 000 UI) de vitamina A puede disminuir la mortalidad (RR 0,75, IC 95 %: 0,53–1,02) y puede disminuir otras morbilidades. Las estimaciones de mortalidad, morbilidad y crecimiento de los resultados cruzaron la línea de ningún efecto e incluyeron beneficios apreciables y daños apreciables. No se encontró ningún efecto sobre el resultado del crecimiento sobre la base de un único ensayo (DM 0,02 kg, IC 95 %- 0,21 a 0,24). Una RS del 2021 sobre los efectos de la administración enteral y vitamina A parenteral suplementación en lactantes muy prematuros <32 semanas de gestación, describe que la administración de suplementos de vitamina A por vía enteral no redujo la mortalidad RR 0,94 (IC 95 %: 0,63 a 1,40). Redujo la displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
		posmenstrual (cuatro ensayos, 746 participantes, RR 0,82, IC 95 %: 0,67 - 0,99) y que la administración de suplementos de vitamina A por vía parenteral redujo la retinopatía del prematuro (cuatro ensayos, 463 participantes, RR 0,60, IC 95 % 0,48-0,76). Hubo aumento en los niveles de retinol en lactantes con MBPN y muy prematuros a partir de la administración de suplementos de vitamina A enteral y poco efecto sobre los resultados de mortalidad y morbilidad
Estudio: Kumar Mohan **Diseño:** Revisión sistemática y metanálisis **País:** India y Noruega **Objetivo:** - Evaluar los efectos de los suplementos de calcio o fósforo en comparación con ningún suplemento en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche materna eche humana de donante. - Determinar el momento óptimo de inicio, la dosis y la duración de la suplementación con calcio y fósforo durante la infancia.	**Fuentes buscadas:** Biblioteca Cochrane, Embase, Medline **Criterios de inclusión:** Se incluyeron ensayos controlados aleatorios o ensayos no aleatorios (cuasialeatorios). Recién nacidos prematuros individuales (< 37 semanas de edad gestacional) o BPN (peso al nacer < 2,5 kg) alimentados con leche de la propia madre o leche humana de donante. **Total, de estudios incluidos** Tres estudios (dos ECA y un ensayo cuasi-aleatorio) (162 lactantes prematuros o de bajo peso al nacer).	Los 3 estudios compararon la misma población sin y con suplemento de calcio y fósforo, comenzando entre el nacimiento y los 10 días de edad posnatal, la duración de la suplementación fue entre 10 y 42 días en 1 estudio, no se pudo evaluar en los otros 2 estudios. En el seguimiento a las 6 semanas no hubo efecto sobre el peso, longitud y perímetro cefálico, calcio sérico DM 0,54 mg/dL, IC 95 %: -0,19 - 1,27); y fósforo sérico DM 0,07 mg/dl, IC 95 %: -0,22 - 0,36) (1 estudio, 40 participantes). En el seguimiento a las 38 semanas hubo una reducción de la osteopenia (RR 0,68, IC 95 % 0,46–0,99) en 3 estudios, 159 participantes) En el seguimiento a las 55 semanas no hubo efecto sobre la fosfatasa alcalina DM -126,11 UI/L, IC 95 %: -298,5 - 46,27, heterogeneidad 573,4 %). La certeza de la evidencia varió de muy baja a baja entre los estudios. La evidencia fue insuficiente para determinar si la administración de suplementos enterales con calcio o fósforo para los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer alimentados con leche materna o leche humana de donante se asocia con efectos beneficiosos o perjudiciales. El estudio no encontró evidencia sobre mortalidad, morbilidad, desarrollo neurológico, la comparación de la dosis de calcio o fósforo y el momento para la administración.

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Sharif S **Diseño:** Revisión sistemática. **País:** Reino Unido y España **Objetivo:** Determinar el efecto de los probióticos suplementarios sobre el riesgo de ECN y la mortalidad y morbilidad en lactantes muy prematuros o con MBPN al nacer	**Fuentes buscadas:** Cochrane de Ensayos Controlados, MEDLINE Ovid, Embase Ovid, Maternity & Infant Care Database Ovid, CINAHL. Búsqueda actualizada hasta el 18 de febrero de 2020. **Criterios de inclusión:** ECA y ensayos controlados cuasialeatorios que compararon la administración de suplementos de probióticos con placebo o ningún probiótico en lactantes muy prematuros o de muy bajo peso al nacer. **Total, de estudios incluidos** 56 ensayos (participaron 10 812 lactantes). (lactantes muy prematuros (< 32 semanas de gestación) o de peso extremadamente bajo al nacer (< 1500 g) (análisis preespecificados para extremadamente prematuros (< 28 semanas de gestación) o de peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 g) infantes).	Los ensayos fueron en su mayoría pequeños y algunos tenían defectos de diseño que podrían sesgar sus hallazgos. El metaanálisis de sensibilidad de 16 ensayos bajo riesgo de sesgo con 4597 lactantes mostró, el metanálisis de sensibilidad de 16 ensayos bajo riesgo de sesgo con 4597 lactantes, mostró un riesgo reducido de ECN: RR 0,70 IC 95 %: 0,55, 0,89 (heterogeneidad = 25 %), Mortalidad (todas las causas antes del alta hospitalaria), Infección invasiva antes del alta hospitalaria RR 0,90; IC 95 %: 0,79; 1,02 (heterogeneidad= 8 %), El metanálisis de sensibilidad de 16 ensayos (913 lactantes), con bajo riesgo de sesgo no mostró un efecto sobre el neurodesarrollo grave: RR 0,99, IC 95 %: 0,76, 1,27 (heterogeneidad= 0 %) Resultados de probióticos comparados con el control en lactantes extremadamente prematuros o con peso extremadamente bajo al nacer: Enterocolitis necrosante (antes del alta hospitalaria) RR 0,90 (0,68 a 1,21) 1 712 (8 estudios), Mortalidad (antes del alta hospitalaria) RR 0,91 (0,71 a 1,16) 1 661 (6 estudios), Infección invasiva (antes del alta hospitalaria), RR 0,90 (0,76 a 1,06) 1 471 (6 estudios), Certeza de la Evidencia baja.
Estudio: Hua Liu **Diseño:** Revisión sistemática y metanálisis **País:** China **Objetivo:** Evaluar el papel de los probióticos en la prevención de NEC con nuevos indicadores y análisis de subgrupos basados en probióticos de múltiples o de una sola cepa.	**Fuentes buscadas:** Ovid, Embase, PubMed y Web of Science. **Criterios de inclusión:** Recién nacidos prematuros de 34 semanas de gestación con un peso corporal inferior a 1500 g como estándar. **Total, de estudios incluidos** 10 estudios (3227 pacientes)	Los niños incluidos en estos 10 estudios (5 usaron de probióticos de múltiples cepas y 5 usaron probióticos de una sola cepa). Todos los RN fueron amamantados, al grupo experimental se les agregó probióticos a su dieta, los prebióticos más utilizados fueron "Lactobacillus rhamnosus GG, Bifidobacteria, y Lactobacillus". 7 estudios informaron incidencias de etapa ≥ 2 NEC, 4 estudios utilizaron probióticos de múltiples cepas y 3 de una sola cepa. El análisis del modelo de efectos fijos arrojó un RR agrupado de 0,66, IC 95 %: (0,50 - 0,87), lo que sugiere que la intervención con probióticos podría reducir la tasa de incidencia de ENC grave. Los probióticos de múltiples cepas son mejores para la prevención de ENC. En cuanto a la mortalidad, 5 estudios (11-14,17) usaron mezclas de probióticos de múltiples cepas en sus tratamientos y usaron probióticos de una sola cepa, RR combinado de 0,81,

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
		IC 95 %: (0,70, 0,94) 0,63, IC 95 %: (0,48, 0,82), con una diferencia estadísticamente significativa (P = 0,001). El RR agrupado para el grupo de probióticos de una sola cepa fue de 0,94, IC 95 %: (0,80, 1,11), y la diferencia no fue estadísticamente significativa (P = 0,470). Los estudios sugieren que los probióticos no redujeron la tasa de incidencia total de ECN.
Estudio: Ho JJ **Diseño:** Revisión sistemática **País:** Malasia y Australia **Objetivo:** Determinar el efecto de la presión de distensión continua en forma de CPAP sobre la necesidad de IPPV y la morbilidad asociada en recién nacidos prematuros con respiración espontánea y dificultad respiratoria.	**Fuentes buscadas:** Cochrane Neonatal CENTRAL, Ovid MEDLINE, Epub, y CINAHL. **Criterios de inclusión:** ECA o cuasi-aleatorios. Participantes: recién nacidos prematuros (menos de 37 semanas de gestación) con insuficiencia respiratoria que se hace evidente poco después del nacimiento. **Total, de estudios incluidos** Cinco estudios (participantes 322 lactantes).	Tres de los cinco ensayos se realizaron en la década de 1970. El uso de CPAP se asoció con un menor riesgo de fracaso del tratamiento (muerte o uso de ventilación asistida) (RR) 0,64, IC 95 %: 0,50 - 0,82; (DR) -0,19, IC 95 %: 0,28 - -0,09; Heterogeneidad= 50 %; 5 estudios, 322 lactantes; menor uso de asistencia ventilatoria (RR 0,72, IC 95 %: 0,54 - 0,96; DR –0,13, IC 95 %: –0,25 - –0,02; heterogeneidad= 55 %; evidencia de certeza muy baja) y menor mortalidad general (RR 0,53, IC 95 %: 0,34 - 0,83; DR –0,11, IC 95 %: –0,18 - –0,04; heterogeneidad= 0 %; 5 estudios, 322 lactantes; evidencia de certeza moderada). El uso de CPAP se asoció con mayor riesgo de neumotórax (RR 2,48, IC 95 % 1,16 - 5,30; DR 0,09, IC 95 %: 0,02 - 0,16; heterogeneidad= 0 %; 4 estudios, 274 lactantes; evidencia de certeza baja. No evidencia de diferencia en la displasia broncopulmonar, (oxígeno dependiente) a los 28 días (RR 1,04; IC 95 %: 0,35 - 3,13; heterogeneidad= 0 %; dos estudios, 209 lactantes; evidencia de certeza muy baja).
Estudio: Ho JJ **Diseño:** Revisión sistemática **País:** Malaysia y Australia **Objetivo:** Determinar si el inicio temprano de CPAP en comparación con el tardío da como resultado una menor mortalidad y una menor necesidad de ventilación con presión positiva intermitente en recién nacidos prematuros con dificultad respiratoria.	**Fuentes buscadas:** Biblioteca Cochrane; Ovid MEDLINE(R) y Epub Ahead of Print, In-Process y otras citas no indexadas Daily and Versions(R) y CINAHL, **Criterios de inclusión:** Se incluyeron ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios. Recién nacidos prematuros con < 37 semanas de gestación y con dificultad respiratoria que respiraban espontáneamente al ingresar al ensayo antes de la aplicación de cualquier ventilación asistida distinta de la reanimación al nacer. **Total, de estudios incluidos** Cuatro estudios (participantes 119 recién nacidos).	Los cuatro ensayos pequeños incluidos en esta revisión se realizaron en la década de 1970 o a principios de la década de 1980, Intervención CPAP precoz (FiO2 ≤ 0,6) en comparación con CPAP tardío (FiO2 aproximadamente ≥ 0,6). Uso de IPPV antes del alta: RR 0,77; IC 95 %: 0,43 - 1,38, 119 participantes, 4 ECA y Displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad gestacional RR 1,42; IC 95 %: 0,10 - 20,49, 29 participantes, 1 ECA, certeza de la evidencia muy baja. Mortalidad (tiempo no especificado): RR 0,93; IC 95 %: 0,43 a 2,03, 119 participantes, 4 ECA y certeza baja. Neumotórax: RR 1,09; IC: 0,39 - 3,04, 98 participantes, 2 ECA, certeza de la evidencia baja. La mortalidad (explícitamente especificada como mortalidad antes del alta), uso de surfactante, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, no se informó en ninguno de los estudios.

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Subramaniam P. **Diseño:** Revisión sistemática **País:** Australia **Objetivo:** Determinar si la CPAP nasal profiláctica (iniciado en los primeros 15 minutos) o la CPAP nasal muy temprana independientemente del estado respiratorio (iniciada dentro de la primera hora de vida), reduce el uso de ventilación mecánica y la incidencia de displasia broncopulmonar sin efectos adversos en los recién nacidos prematuros.	**Fuentes buscadas:** Cochrane Neonatal y MEDLINE a través de Ovid, Embase, ClinicalTrials.gov, (ICTRP) **Criterios de inclusión:** (ECA y los ensayos controlados cuasi-aleatorios en recién nacidos prematuros (menores de 37 semanas de gestación). **Total, de estudios incluidos** Ocho ensayos (participantes 3201 recién nacidos) con un rango de 24 a 32 semanas de gestación:	CPAP profiláctico o muy temprano en comparación con cuidados de apoyo. Tratamiento fallido RR 0,60 (0,49 a 0,74) 765 (4 estudios), certeza de la evidencia muy baja. Displasia broncopulmonar a las 36 semanas RR 0,76 (0,51 - 1,14), 683 (3 estudios). Muerte en cualquier momento RR 1,04 (0,56 - 1,93) 765 (4 estudios), certeza de la evidencia moderada. CPAP profiláctico o muy temprano en comparación con ventilación mecánica profiláctica o muy temprana. Displasia broncopulmonar a las 36 semanas RR 0,89 (0,8 - 0,99), 2 150 (3 estudios). Muerte en cualquier momento: RR 0,82 (0,66 a 1,03), 2358 (3 estudios). Resultado combinado de muerte y displasia broncopulmonar, RR 0,89 (0,81 - 0,97), 2358 (3 estudios), Hemorragia intraventricular grado 3 o 4, RR 1,09 (0,86 a 1,39) 2301 (3 estudios) todos los estudios con certeza de la evidencia moderada. CPAP profiláctico iniciado dentro de los primeros 15 minutos de vida en comparación con CPAP de comenzó temprano dentro de los primeros 60 minutos de vida. Displasia broncopulmonar a los 28 días, RR 0,5 (0,05 - 5,27) 72 (1 estudio), certeza de la evidencia muy baja. Muerte en cualquier momento (a los 28 días), RR 0,75 (0,29 - 1,94) 72 (1 estudio). Evidencia de certeza moderada sobre la aplicación CPAP de manera profiláctica dentro de los primeros 15 minutos de vida o muy temprano dentro de la primera hora de vida, reduce la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP), el resultado combinado de muerte y DBP, así como la necesidad para ventilación mecánica.
Estudio: Prakash R. **Diseño:** Revisión sistemática **País:** India e Irán. **Objetivo:** Evaluar los efectos beneficiosos y perjudiciales de la CPAP de burbujas versus otras fuentes de presión (ventiladores mecánicos o Infant Flow Driver) para reducir el fracaso del tratamiento y la	**Fuentes buscadas:** Cochrane Central de Ensayos Controlados, MEDLINE, Embase, Maternity & Infant Care Database y el Índice acumulativo de literatura de enfermería y salud relacionada **Criterios de inclusión:** ECA que compararon la CPAP de burbujas con otras fuentes de presión (ventiladores mecánicos o Infant Flow Driver) para la administración de CPAP nasal a los recién nacidos prematuros.	Los metanálisis sugieren que el uso de CPAP de burbuja en comparación con un ventilador mecánico o CPAP Infant Flow Driver puede reducir la tasa de fracaso del tratamiento; 13 ensayos, 1230 lactantes; evidencia de certeza baja. El tipo de fuente de presión puede no afectar la mortalidad antes del alta hospitalaria, diez ensayos, 1189 lactantes; evidencia de certeza baja). No hubo datos disponibles sobre el deterioro del desarrollo neurológico. El metanálisis sugiere que la fuente de presión puede no afectar el riesgo de neumotórax en

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Morbilidad y mortalidad asociadas en los recién nacidos prematuros con dificultad respiratoria o en riesgo.	**Total, de estudios incluidos:** 15 ensayos con 1437 lactantes.	14 ensayos, 1340 lactantes; evidencia de certeza baja). Es probable que Bubble CPAP aumente el riesgo de lesión nasal moderada a grave; 8 ensayos, 753 lactantes; evidencia de certeza moderada. Es posible que la fuente de presión no afecte el riesgo de displasia broncopulmonar; siete ensayos, 603 lactantes; evidencia de certeza baja. Dado el bajo nivel de certeza acerca de los efectos de la burbuja de CPAP versus otras fuentes de presión sobre el riesgo de fracaso del tratamiento y la mayoría de las morbilidades y mortalidades asociadas en los lactantes prematuros, se necesitan más ensayos grandes y de alta calidad para proporcionar pruebas de suficiente validez y aplicabilidad para informar las políticas y prácticas relevantes para el contexto y el entorno.
Estudio: Schmidt Barbara **Diseño:** Ensayo clínico **País:** Canadá, Estados Unidos, Australia, Europa e Israel **Objetivo:** -	**Fuentes buscadas:** - **Criterios de inclusión:** Bebés con peso al nacer de 500 gr. a 1250 gr. durante los primeros diez días de vida para recibir cafeína o placebo. **Total, de estudios incluidos** 2006 bebés, 1006 grupo cafeína y 1000 grupo de placebo (994 en Canadá, 58 en Estados Unidos, 520 en Australia y 434 en Europa e Israel).	La terapia con cafeína para la apnea del prematuro reduce la tasa de displasia broncopulmonar en bebés con MBPN. De los 963 lactantes asignados a la cafeína y que estaban vivos a las 36 semanas de edad posmenstrual, 350 (36,3 %) recibieron oxígeno suplementario, en comparación con 447 de los 954 lactantes (46,9 %) asignados al placebo, OR ajustado, 0,63; IC 95 %, 0,52 - 0,76; P <0,001. Las tasas de muerte antes del alta domiciliaria, los signos ultrasonográficos de lesión cerebral y la enterocolitis necrosante no difirieron significativamente entre los dos grupos. Durante las primeras tres semanas después de la aleatorización, los bebés del grupo de cafeína aumentaron menos de peso que los bebés del grupo de placebo. No se observaron diferencias significativas en el aumento de peso entre cuatro y seis semanas después. Las circunferencias medias de la cabeza en los dos grupos se mantuvieron similares durante las seis semanas completas (datos no mostrados). La cafeína pareció reducir la frecuencia de un conducto arterioso permeable que el personal clínico consideró que requería cierre con tratamiento farmacológico o quirúrgico. Grupo cafeína 45 (4,5) grupo control 126 (12,6), IC 95 %, 0,32 (0,22–0,45) P <0,001. Este hallazgo fue inesperado y post hoc y debe interpretarse con cautela

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Dukhovny Dmitry **Diseño:** Evaluación económica **País:** Estados Unidos, Canadá, Australia, Holanda **Objetivo:** Determinar la rentabilidad del tratamiento con cafeína en comparación con placebo para la apnea del prematuro en lactantes con peso al nacer inferior a 1250 g, desde el nacimiento hasta los 18 - 21 meses de edad corregida.	**Fuentes buscadas:** **Criterios de inclusión:** Recién nacidos prematuros participantes del ensayo de "Terapia con cafeína para la apnea del prematuro" 2006 (Schmidt Barbara). **Total, de estudios incluidos** Uno (participantes 2006 bebés, 1006 grupo cafeína y 1000 grupo de placebo).	En comparación con el placebo, la terapia con cafeína para la apnea del prematuro en bebés que pesan menos de 1250 g es económicamente atractiva para bebés de 18 - 21 meses de edad corregida. El costo promedio por bebé fue de $124 466 en el grupo de cafeína y $133 505 en el grupo placebo (diferencia: $9039 [14 749 - 3375]; ajustado P=,014). El análisis de costo-efectividad mostró que la cafeína es una terapia dominante o en la que todos ganan, los lactantes tratados con cafeína tuvieron simultáneamente mejores resultados y costos medios más bajos. Estos resultados fueron robusto a un aumento del 1000 % en los elementos de recursos individuales, incluidos el precio del citrato de cafeína.
Estudio: North Krysten **Diseño:** Revisión sistemática y metanálisis **País:** China, Irán, La India, y Suecia, Canadá, Nueva Zelanda, Australia, Taiwán, Corea del Sur, Estados Unidos. **Objetivo:** Evaluar los efectos de las intervenciones para aumentar la participación familiar en la atención neonatal de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer en comparación con la atención estándar de la UCIN en los resultados de los lactantes y los padres.	**Fuentes buscadas:** Medline, PubMed, Embase (Elsevier), CINAHL y World Health **Criterios de inclusión:** ECA grupales y de pacientes individuales. Intervención: participación familiar en la atención de rutina de los bebés prematuros o de bajo peso al nacer hospitalizados. **Total, de estudios incluidos** 15 ECA (participantes 5 240).	La participación de la familia tiene un papel beneficioso en varios resultados para los bebés y los padres. Evidencia de calidad baja a moderada para apoyar el papel beneficioso de la participación familiar en una variedad de resultados para los bebés y los padres. Familia las intervenciones de participación disminuyen la incidencia de ROP de moderada a grave, la duración de la estancia hospitalaria y el estrés y la ansiedad de los padres, y también pueden disminuir la tasa de infección hospitalaria, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular. Las intervenciones de participación familiar mejoraron la velocidad de aumento de peso del bebé, la lactancia materna exclusiva y las puntuaciones neuroconductuales antes del alta hospitalaria para cualquier ingesta de leche materna, OR 2,60, IC 95 %: 0,77 - 8,79; heterogeneidad 96 %; 5 ECA, 2 546 participantes, certeza de la evidencia muy baja. Se requieren datos adicionales para evaluar el papel de las intervenciones basadas en la infraestructura y los efectos de la participación familiar en la mortalidad y la mortalidad a largo plazo.

Detalles del estudio	Estudios / participantes incluidos	Recomendaciones
Estudio: Bedwell C **Diseño:** Revisión sistemática **País:** Entornos de ingresos altos (Australia, Canadá, Dinamarca, Finlandia, Grecia, Hong Kong, Países Bajos, Noruega, Corea del Sur, Suecia, Reino Unido, EE. UU), entorno medio alto (China, Taiwán, Jamaica), entornos de ingresos medianos bajos (Bangladesh, Egipto, India, Irán, Filipinas). **Objetivo:** Determinar qué enfoques de las intervenciones de las estrategias de apoyo al padre/madre/cuidadores y las familias en el cuidado de los bebés de RN o BPN en el hogar han sido efectivos para mejorar los resultados.	**Fuentes buscadas:** MEDLINE, Embase, CINAHL y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados. **Criterios de inclusión:** Ensayos controlados aleatorios; estudios cuasi-experimentales con grupo control; grupo de estudios o series temporales interrumpidas con medidas de resultado en un mínimo de tres puntos temporales. Los participantes fueron madre/padre/padres, familias o cuidadores de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. **Total, de estudios incluidos** 37 estudios (participantes 11 758).	Los estudios incluidos mostraron que las intervenciones realizadas con los padres describen mejoras en el crecimiento infantil, lactancia materna exclusiva, desarrollo cognitivo y reducción del estrés materno. Las intervenciones de preparación para el alta informan beneficio en la calidad de vida materna, las visitas domiciliarias demostraron una reducción significativa de la mortalidad infantil, aceptación de la inmunización y una reducción de la depresión materna, mientras que las intervenciones de apoyo entre pares notaron una reducción significativa en la depresión materna y la ansiedad. La evidencia confirma el punto de vista que apoya las intervenciones para que los padres cuiden a los bebés prematuros o de bajo peso al nacer en el hogar pueden mejorar los resultados. Estos hallazgos respaldan la necesidad de un mayor apoyo comunitario para las mujeres en el cuidado de sus bebés Sin embargo, el riesgo de sesgo fue incierto o alto en muchos estudios debido a la explicación limitada de la asignación al azar, ocultamiento de la asignación y cegamiento del evaluador. La mayoría de los estudios fueron de baja o muy baja certeza de la evidencia.

ANEXO 7. Tablas GRADE

A. Atención preventiva y promocional

A.1. Método madre canguro (MMC)

Tabla GRADE 1.1: Comparación 1: MMC versus Cuidado convencional del recién nacido

Fuente: Sivanandan S, Sankar MJ. Kangaroo mother care for preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. BMJ Glob Health. 1 de junio de 2023;8(6):e010728.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes		Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado convencional del recién nacido	MMC		Riesgo con cuidado convención al del recién nacido	Diferencia de riesgo con MMC
Mortalidad en el último seguimiento: al alta, a las 40 semanas de edad posmenstrual o a los 28 días de edad											
10 505 (12 ECA)	no es serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	140/4951 (2,8 %)	105/5554 (1,9 %)	**RR 0,68** (0,53 a 0,86)	28 por 1000	**9 menos por 1000** (de 13 menos a 4 menos)
Mortalidad a los 6 meses de edad											
8031 (4 ECA)	no es serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	199/3862 (5,2 %)	161/4169 (3,9 %)	**RR 0,75** (0,62 a 0,92)	52 por 1000	**13 menos por 1000** (de 20 menos a 4 menos)
Infección grave o sepsis al alta o 40 semanas de edad posmenstrual (EPM) o 28 días de edad											
9847 (9 ECA)	serio [c]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODE-RADA	998/4632 (21,5 %)	968/5215 (18,6 %)	**RR 0,85** (0,79 a 0,92)	215 por 1000	**32 menos por 1000** (de 45 menos a 17 menos)
Hipotermia al alta o 40 semanas EPM o 28 días de edad											
1169 (11 ECA)	no es serio [d]	no es serio [e]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODE-RADA	149/580 (25,7 %)	48/589 (8,1 %)	**RR 0,32** (0,19 a 0,53)	257 por 1000	**175 menos por 1000** (de 208 menos a 121 menos)
Ganancia de peso al último control (g por día)											
1198 (11 ECA)	serio [f]	serio [e]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	575	623	-	La media de ganancia de peso fue **0** g por día	DM **4,08 más alto** (2,3 más alto a 5,86 más alto)
Lactancia materna exclusiva al alta o 40 a 41 semanas EPM o 28 días de edad											
9983 (9 ECA)	muy serio [g]	serio [e]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	2554/ 4675 (54,6 %)	4305/ 5308 (81,1 %)	**RR 1,48** (1,44 a 1,52)	546 por 1000	**262 más por 1000** (de 240 más a 284 más)
Lactancia materna exclusiva de 1 a 3 meses											
8139 (7 ECA)	muy serio [g]	serio [e]	no es serio	serio [h]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	1323/ 3847 (34,4 %)	2504/ 4292 (58,3 %)	**RR 1,39** (0,99 a 1,97)	344 por 1000	**134 más por 1000** (de 3 menos a 334 más)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado convencional del recién nacido	MMC	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con cuidado convencional del recién nacido	Diferencia de riesgo con MMC
Cociente de Griffith para el desarrollo psicomotor (todas las subescalas) en el seguimiento (12 meses de edad corregida)											
579 (1 ECA)	serio [i]	no es serio	no es serio	muy serio [h,j]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	271	308	-	La media del cociente de Griffith en 12 meses corregidos la edad fue 0	DM **1,05 más alto** (0,75 más bajo a 2,85 más alto)
Neurodesarrollo a los 12 meses evaluado con BSID-III											
516 (1 ECA)	serio [k]	no es serio	no es serio	muy serio [h,j]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	258	258	-	La media del resultado del desarrollo neurológico fue 101, 98 (DE 11,6)	DM **0,21 más Alto** (1,84 más bajo a 2,27 más alto)

BSID-III: Bayley Scales of Infant Development, tercera edición; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; EPM: edad posmenstrual; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo; DE: desviación estándar

Explicaciones:

a. No se disminuyó: riesgo de sesgo (riesgo de sesgo de realización debido a la falta de enmascaramiento de la intervención, cierto riesgo poco claro de ocultamiento de la asignación, cierto riesgo de sesgo de deserción debido a datos de resultado incompletos; sin embargo, la mortalidad es un resultado "difícil" y el índice relativamente bajo ponderaciones de los estudios sesgados, por lo tanto, no degradados por el sesgo de evaluación del rendimiento o de los resultados).
b. No se disminuyó: riesgo de sesgo (riesgo de sesgo de realización debido a la falta de enmascaramiento de la intervención, cierto riesgo poco claro de ocultación de la asignación; sin embargo, la mortalidad es un resultado "difícil" y pesos relativamente bajos de los estudios sesgados, por lo que no se degrada por sesgos).
c. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (riesgo de sesgo moderado o serio debido a la falta de enmascaramiento de la intervención y los resultados y ocultación poco clara de la asignación; aunque la sepsis con cultivo positivo es un resultado "difícil", el riesgo de sesgo se rebajó debido a estudios con definiciones de casos poco claras y metodología de diagnóstico de sepsis).
d. No se disminuyó: riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de determinación del resultado debido a la falta de enmascaramiento de la intervención y los resultados; sin embargo, la medición de la temperatura se consideró un resultado "difícil" y más de la mitad de los estudios tenían bajo riesgo de sesgo, por lo que no se degradaron) por riesgo de sesgo).
e. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia (heterogeneidad sustancial I^2> 50 %).
f. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (alto riesgo de sesgo de determinación del resultado debido a la falta de enmascaramiento de la intervención y los resultados; sin embargo, el aumento de peso se considera un resultado "difícil". Los estudios con riesgo de sesgo de ocultación de la asignación representaron el 64 % del peso , por lo tanto, la evidencia fue degradada).
g. Se disminuyó en dos niveles: riesgo de sesgo muy serio (alto riesgo de sesgo de determinación del resultado debido a la falta de enmascaramiento de la intervención y el resultado no es un resultado "difícil", la ocultación de la asignación fue incierta en seis estudios que representaron el 82 % del peso).
h. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (los IC 95 % se superponen, lo que indica que no hay efecto [es decir, el IC incluye un RR de 1,0).
i. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (1 estudio con riesgo moderado de sesgo [ocultamiento de la asignación incierto; falta de cegamiento de los participantes/padres/equipo clínico y evaluadores de resultados; la tasa de seguimiento a los 12–18 meses fue del 80 %]).
j. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (estudio único).
k. Se disminuyó en un nivel: bajo riesgo de sesgo (los resultados del desarrollo fueron determinados en la clínica del estudio por psicólogos capacitados, que desconocían la asignación del grupo).

Tabla GRADE 1.2: Comparación 2: MMC inicio temprano versus inicio tardío

Fuente: Sivanandan S, Sankar MJ. Kangaroo mother care for preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2022:2022.09.14.22279053. doi:10.1101/2022.09.14.22279053.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes		Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Inicio tardío MMC	Inicio temprano MMC		Riesgo con inicio tardío MMC	Diferencia de riesgo con inicio temprano MMC
Mortalidad a los 28 días de edad											
3533 (3 ECA)	no es serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁⨁⨁ ALTA	284/ 1762 (16,1 %)	222/ 1771 (12,5 %)	**RR 0,78** (0,66 a 0,92)	161 por 1000	**35 menos por 1000** (de 55 menos a 13 menos)
Sepsis a los 28 días de edad											
3415 (2 ECA)	serio [b]	serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	459/ 1843 (24,9 %)	395/ 1851 (21,3 %)	**RR 0,85** (0,76 a 0,96)	249 por 1000	**37 menos por 1000** (de 60 menos a 10 menos)
Lactancia materna exclusiva al alta											
3464 (3 ECA)	no es serio [d]	serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODE-RADA	1188/ 1728 (68,8 %)	1333/ 1736 (76,8 %)	**RR 1,12** (1,07 a 1,16)	688 por 1000	**83 más por 1000** (de 48 más a 110 más)
Lactancia materna exclusiva a los 28 días de edad											
2841 (3 ECA)	no es serio [d]	serio [c]	no es serio	no es serio [e]	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODE-RADA	1187/ 1388 (85,5 %)	1257/ 1453 (86,5 %)	**RR 1,01** (0,98 a 1,04)	855 por 1000	**9 más por 1000** (de 17 menos a 34 más)
Hipotermia al alta o a los 28 días de edad											
3553 (3 ECA)	no es serio [f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁⨁⨁ ALTA	193/ 1772 (10,9 %)	144/ 1781 (8,1 %)	**RR 0,74** (0,61 a 0,90)	109 por 1000	**28 menos por 1000** (de 42 menos a 11 menos)
Ganancia de peso (g por día) por último seguimiento (28 días)											
204 (1 ECA)	serio [g]	no es serio	no es serio	serio [h]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	101	103	-	La media de ganancia de peso en 28 días de seguimiento fue 0 g por día	DM **2,2 más bajo**(5,26 más bajo a 0,86 más alto)

IC: intervalo de confianza; MMC: método madre canguro; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones

a. No se disminuyó: riesgo de sesgo (no enmascarado a la intervención, la mortalidad se consideró un resultado "duro" por lo que la evidencia no fue degradada).
b. Se disminuyó un nivel: riesgo de sesgo (no enmascarado a la intervención, no se puede descartar el riesgo de sesgo de realización por parte del equipo clínico y los investigadores en un resultado subjetivo como sepsis clínica o posible infección bacteriana grave).
c. Se disminuyó un nivel: inconsistencia en las estimaciones del efecto (heterogeneidad moderada o alta; I^2> 50 %).
d. No se disminuyó: riesgo de sesgo (en tres estudios, los participantes y el equipo clínico estaban enmascarados. La

evaluación de la lactancia materna exclusiva o de cualquier tipo es propensa al sesgo; sin embargo, la evaluación de resultados fue realizada por un equipo independiente que no participó en la intervención; riesgo de realización el sesgo en los resultados de la lactancia se consideró bajo, por lo que la evidencia no se degradó).

e. No se disminuyó: imprecisión de la estimación del efecto (IC 95 % alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial).
f. No se disminuyó: riesgo de sesgo (todos los estudios tenían bajo riesgo de sesgo; aunque no se enmascararon a la intervención, se consideró que la medición de la temperatura era menos propensa al sesgo de evaluación de resultados).
g. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (un único estudio finalizó prematuramente con un 75 % de inscripción). No degradado por falta de enmascaramiento de los cuidadores o evaluadores de resultados porque la medición del peso es un resultado objetivo.
h. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (IC 95 % se superpone sin efecto [es decir, el IC incluye RR de 1,0).

Leche propia de la madre

Tabla GRADE 2: Comparación: cualquier leche de fórmula versus leche materna

Fuente: Strobel NA, Adams C, McAullay DR, Edmond KM. Mother's own milk compared with formula milk for feeding preterm or low birth weight infants: systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092D.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes		Efecto relativo	Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cualquier leche humana	Cualquier leche no humana	(odds ratio [OR]) (IC 95 %)	Riesgo con cualquier leche humana	Diferencia de riesgo con cualquier leche no-humana
Mortalidad por último seguimiento (media: 116 días)											
9673 (5 estudios observaciones)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	137/ 2420 (5,7 %)	719/ 7253 (9,9 %)	**OR 1,26** (0,91 a 1,76)	57 por 1000	**14 más por 1000** (de 5 menos a 39 más)
Enterocolitis necrosante según el último seguimiento (media: 44 días)											
3013 (15 estudios observacionales)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	fuerte asociación	⨁⨁◯◯ BAJA	90/ 1501 (6,0 %)	163/ 1512 (10,8 %)	**OR 2,99** (1,75 a 5,11)	60 por 1000	**100 más por 1000** (de 40 más a 186 más)
Sepsis o infección grave por último seguimiento (media: 31 días)											
2562 (15 estudios observacionales)	serio [a]	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	311/ 1197 (26,0 %)	434/ 1365 (31,8 %)	**OR 1,52** (0,98 a 2,37)	258 por 1000	**88 más por 1000** (de 4 menos a 195 más)
Desarrollo cognitivo infantil; evaluado con una evaluación validada del desarrollo infantil en el seguimiento (rango: 91–416 semanas)											
1560 (8 estudios observaciones)	serio [c]	serio [d]	no es serio	no es serio	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	776	784	-	-	DEM **1,3 DE más bajo** (3,53 más bajo a 0,93 más alto)
Desarrollo del lenguaje infantil; evaluado con una evaluación validada del desarrollo infantil en el seguimiento (rango: 39–104 semanas)											
587 (3 estudios observacionales)	serio [c]	no es serio	no es serio	serio [e]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	209	378	-	-	DEM **0,02 DE más alto** (0,39 menos bajo a 0,43 más alto)
Cambio en la puntuación z del peso para la edad (WAZ) al alta (media: 52 días)											
74 130 (6 estudios observaciones)	serio [c]	no es serio	serio [f]	no es serio	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	9730	64 400	-	La media de la puntuación WAZ (cambio del nacimiento hasta el alta) osciló entre **1,57 a -0,8** puntos	DM **0,03 puntos más alto** (0,15 más bajo a 0,2 más alto)
Puntuación WAZ en el último seguimiento (rango: 39–416 semanas)											
271 (3 estudios observacionales)	serio [c]	no es serio	no es serio	serio [e]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	104	167	-	La media de la puntuación WAZ oscilo de **-1,31 a -0,5** puntos	DM **0,14 puntos más alto** (0,76 más bajo a 1,05 más alto)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes		Efecto relativo	Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cualquier leche humana	Cualquier leche no humana	(odds ratio [OR]) (IC 95 %)	Riesgo con cualquier leche humana	Diferencia de riesgo con cualquier leche no-humana
Longitud (cm) al último seguimiento (media: 58 días)											
1048 (9 estudios observacionales)	serio [c]	serio [g]	no es serio	serio [e]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	418	630	-	La media de longitud de seguimiento osciló entre **43,6 a 50,0**cm	DM **0,33cm más** (0,4 menos a 1,05 más)
Puntuación z de talla o talla para la edad (LAZ/HAZ) en el último seguimiento (rango: 39–416 semanas)											
271 (3 estudios observacionales)	serio [c]	no es serio	no es serio	serio [f]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	104	167	-	La puntuación media LAZ/HAZ osciló entre **- 0.93 a -0,05** puntos	DM **0,06 puntos más alto** (0,81 más bajo a 0,92 más alto)
Perímetro cefálico (cm) al último seguimiento (media: 45 días)											
1550 (9 estudios observacionales)	serio [c]	serio [h]	no es serio	no es serio	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	792	758	-	La media de la circunferencia de la cabeza osciló entre **30,9 a 34,5** cm	DM **0,26 cm más alto** (0,35 más bajo a 0,87 más alto)

IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; OR: razón de probabilidades; RR: riesgo relativo; DE: desviación estándar; DEM: desviación estándar media

Explicaciones:

a. Disminuido en dos niveles: riesgo serio de sesgo (algunos estudios no tuvieron en cuenta los factores de confusión; es posible que la clasificación del estado de la intervención se haya visto afectada por el conocimiento del resultado o el riesgo del resultado).
b. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia seria (I^2= 65 %).
c. Se disminuyó en dos niveles: riesgo serio de sesgo (ningún estudio tuvo en cuenta factores de confusión).
d. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia seria (alta I^2= 99 %).
e. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria (tamaño de muestra pequeño).
f. Se disminuyó en un nivel: falta de direccionalidad seria (1 estudio contribuye con una gran población de estudio).
g. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia seria (I^2= 80 %).
h. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia seria (I^2= 88 %).

Donante de leche humana

Tabla GRADE 3: Comparación: fórmula infantil versus donante de leche humana

Fuente: Quigley M, Embleton ND, McGuire W. Formula versus donor breast milk for feeding preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(7):CD002971. doi:10.1002/14651858.CD002971.pub5.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Donante leche humana	Fórmula infantil	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con donante de leche humano	Diferencia de riesgo con fórmula infantil
Mortalidad a alta hospitalaria											
1527 (7 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	65/ 759 (8,6 %)	72/ 768 (9,4 %)	**RR 1,1** (0,8 a 1,5)	86 por 1000	**9 más por 1000** (de 17 menos a 43 más)
Enterocolitis necrotizante al alta hospitalaria											
1675 (9 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	30/ 837 (3,6 %)	57/ 838 (6,8 %)	**RR 1,87** (1,23 a 2,85)	36 por 1000	**31 más por 1000** (de 8 más a66 más)
Infección invasiva AL alta hospitalaria											
1025 (5 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	162/ 506 (32,0 %)	155/ 519 (29,9 %)	**RR 0,94** (0,79 a 1,12)	320 por 1000	**19 menos por 1000** (de 67 menos a 38 más)
Ganancia de peso (g/kg por día) al alta hospitalaria											
1028 (9 ECA)	no es serio	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	488	540	-	La media de ganancia de peso osciló entre **12,4 a 23,9** g/ kg por día	DM **2,51 g/ kg por día** más (1,93 más a 3,08 más)
Crecimiento lineal (mm/semana); evaluado con la longitud corona-talón al alta hospitalaria											
820 (8 ECA)	no es serio	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	418	402	-	La media del crecimiento lineal osciló entre **6,4 a 12,0** mm por semana	DM **1,21 mm/ semana más alto** (0,77 más alto a 1,65 más alto)
Crecimiento cefálico (mm/semana) al alta hospitalaria											
894 (8 ECA)	no es serio	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	456	438	-	La media del crecimiento de la cabeza oscilo de **6,8 a 9,4** mm por semana	DM **0,85 mm/ semana más alto** (0,47 más alto a 1,23 más alto)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Donante leche humana	Fórmula infantil	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con donante de leche humano	Diferencia de riesgo con fórmula infantil
Discapacidad del neurodesarrollo a los 18 meses de edad											
400 (2 ECA)	no es serio	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕○ MODE-RADA	15/ 206 (7,3 %)	17/ 194 (8,8 %)	**RR 1,21** (0,62 a 2,35)	73 por 1000	**15 más por 1000** (de 28 menos a 98 más)

IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: imprecisión de la estimación del efecto (IC 95 % alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial).
b. Se disminuyó un nivel: inconsistencia en las estimaciones del efecto (heterogeneidad moderada o alta; I^2> 50 %).

Fortificación multicomponente de la leche humana

Tabla GRADE 4: Comparación: fortificación multicomponente versus leche materna no fortificada

Fuente: Brown JV, Lin L, Embleton ND, Harding JE, McGuire W. Multi-nutrient fortification of human milk for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;6(7):CD000343. doi:10.1002/14651858.CD000343.pub4.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	La leche materna no fortificada	Leche humana con fortificación multicomponente	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con leche materna sin fortificar	Diferencia de riesgo con leche humana con fortificación multicomponente
Mortalidad al alta hospitalaria											
375 (2 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	9/ 185 (4,86 %)	14/ 190 (7,37 %)	**RR 2,33** (0,16 a 34,76)	0 por 1000	**2 menos por 1000** (de 35 menos a 0 menos)
Enterocolitis necrotizante al alta hospitalaria											
1110 (13 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	14/ 546 (2,6 %)	20/ 564 (3,5 %)	**RR 1,37** (0,72 a 2,63)	26 por 1000	**9 más por 1000** (de 7 menos a 42 más)
Ganancia de peso (g/kg por día) al alta hospitalaria											
951 (14 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	467	484	-	La media de ganancia de peso osciló entre **7,90 a 19,90** g/kg por día	DM **1,76 g/kg por día mas** (1,3 más a 2,22 más)
Ganancia de longitud (cm/semana) al alta hospitalaria											
741 (10 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	364	377	-	La media de ganancia de talla osciló entre **0,70 a 0,96** cm/ semana	DM **0,11 cm/semana más** (0,08 más a 0,15 más)
Crecimiento cefálico (cm/semana) al alta hospitalaria											
821 (11 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕O MODERADA	404	417	-	La media del crecimiento de la cabeza varió de **0,54 a 0,98** cm/ semana	DM **0,06 cm/semana Más** (0,03 más a 0,08 más)
Índice de desarrollo mental (MDI, BSID-II) a los 18 meses											
245 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕⊕O MODERADA	120	125	-	La media del índice de desarrollo mental fue **103,8** unidades	DM **2,2 unidades más** (3,35 menos a 7,75 más)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	La leche materna no fortificada	Leche humana con fortificación multicomponente	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con leche materna sin fortificar	Diferencia de riesgo con leche humana con fortificación multicomponente
Índice de Desarrollo Psicomotor (IDP, BSID-II) a los 18 meses											
245 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕⊕○ MODERADA	120	125	-	La media de índice de desarrollo psicomotor fue **89,9** unidades	DM **2,4 unidades más** (1,9 menos a 6,7 más)

IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: alto riesgo de sesgo (incertidumbre acerca de los métodos utilizados para generar una secuencia aleatoria, ocultar la asignación y cegar las evaluaciones); limitaciones serias del estudio en la mayoría de los ensayos.
b. Se disminuyó un nivel: inconsistencia en las estimaciones del efecto (heterogeneidad moderada o alta; I^2> 50 %).
c. Se disminuyó en un nivel: imprecisión de la estimación del efecto (IC 95 % alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial).

Fórmula para prematuros

Tabla GRADE 5: Comparación: fórmula enriquecida con nutrientes (prematuros) versus fórmula estándar (término)

Fuente: Walsh V, Brown JVE, Askie LM, Embleton ND, McGuire W. Nutrient-enriched formula versus standard formula for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2019;(7):CD004204. doi:10.1002/14651858.CD004204.pub3.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Fórmula Estándar	Formula enriquecida con nutrientes	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con formula estándar	Diferencia de riesgo con Formula enriquecida con nutrientes
Mortalidad al alta hospitalaria											
424 (2 ECA)	muy serio [a, b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	22/ 211 (10,4 %)	25/ 213 (11,7 %)	**RR 1,12** (0,65 a 1,93)	104 por 1000	**13 más por 1000** (de 36 menos a 97 más)
Enterocolitis necrotizante al alta hospitalaria											
489 (3 ECA)	muy serio [a, b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	27/ 241 (11,2 %)	21/ 248 (8,5 %)	**RR 0,72** (0,41 a 1,25)	112 por 1000	**31 menos por 1000** (de 66 menos a 28 más)
Ganancia de peso (g/kg por día) al alta hospitalaria											
440 (6 ECA)	serio [a]	serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	220	220	-	La media de ganancia de peso osciló entre **3,6 a 15,9**g/kg por día	DM **2,43 g/kg por día más alto** (1,6 más alto a 3,26 más alto)
Ganancia de longitud (mm/semana) al alta hospitalaria											
386 (5 ECA)	serio [a]	serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	189	197	-	La media de ganancia de longitud osciló entre **8,7 a 10,9** mm/ semana	DM **0,22 mm/semana más alto** (0,7 más bajo a 1,13 más alto)
Ganancia del perímetro cefálico (mm/semana) al alta hospitalaria											
399 (5 ECA)	serio [a]	serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	200	199	-	La media de la ganancia de la circunferencia de la cabeza oscilo **6,4 a 9,7** mm/ semana	DM **1,04 mm/semana más alto** (0,18 más alto a 1,89 ms alto)
Índice de desarrollo mental (MDI, BSID-II) a los 18 meses											
310 (2 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕O MODERADA	154	156	-	La media de MDI a los 18 meses osciló entre **92,6 a 103,5** unidades	DM **2,81 unidades más alto** (1,44 más bajo a 7,06 más alto)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Fórmula Estándar	Formula enriquecida con nutrientes	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con formula estándar	Diferencia de riesgo con Formula enriquecida con nutrientes
Índice de Desarrollo Psicomotor (PDI, BSID-II) a los 18 meses											
310 (2 ECA)	serio [a]	serio [c]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	154	156	-	La media de PDI a los 18 meses osciló entre **84,2 a 92,5** unidades	DM **6,56 unidades más** (2,87 más a 10,26 más)

IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (incertidumbre acerca de los métodos utilizados para generar una secuencia aleatoria, ocultar la asignación y enmascarar las evaluaciones en los ensayos).
b. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (exclusiones post hoc en dos ensayos).
c. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia (heterogeneidad moderada a alta).

Inicio temprano de la alimentación enteral

Tabla GRADE 6: Comparación: inicio temprano versus inicio tardío de la alimentación enteral

Fuente: Chitale R, Ferguson K, Talej M, Yang WC, He S, Edmond KM, et al. Early enteral feeding for preterm or low birth weight infants: a systematic review and metaanalysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092E.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Retraso de la alimentación	Alimentación temprana	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con retraso de la alimentación	Diferencia de riesgo con alimentación temprana
Mortalidad al último seguimiento (al alta hospitalaria o a los 28 días)											
1292 (12 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	65/ 631 (10,3 %)	44/ 661 (6,7 %)	**RR 0,69** (0,48 a 0,99)	103 por 1000	**32 menos por 1000** (de 54 menos a 103 más)
Enterocolitis necrotizante al alta hospitalaria											
1484 (13 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	61/ 727 (8,4 %)	66/ 757 (8,7 %)	**RR 1,05** (0,75 a 1,46)	84 por 1000	**4 más por 1000** (de 21 menos a 39 más)
Sepsis al alta hospitalaria											
626 (5 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	101/ 312 (32,4 %)	85/ 314 (27,1 %)	**RR 0,90** (0,54 a 1,52)	326 por 1000	**33 menos por 1000** (de 150 menos a 196 más)
Hemorragia intraventricular al alta hospitalaria											
84 (1 ECA)	serio [a]	serio [c]	no es serio	serio [d]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	11/ 43 (25,6 %)	5/ 41 (12,2 %)	**RR 0,48** (0,18 a 1,25)	255 por 1000	**419 menos por 1000** (de 150 menos a 134 más)
Tiempo para recuperar el peso al nacer (días)											
569 (7 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	282	287	-	La media para recuperar el peso del nacimiento fue de **14,68** días	**DM 0,26 días más** (0,63 menos a 1,15 más)
Peso (g) en el último seguimiento (edad cronológica de 6 a 12 semanas)											
142 (3 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	67	75	-	La media de peso fue de **1871,6** gramos	**DM 49,02g menos** (149,65 menos a 51,61 más)
Aumento de peso (g) desde la inscripción hasta los 30 días de seguimiento											
40 (1 ECA)	serio [a,d]	serio [c]	no es serio	serio [e]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	21	19	-	La media de ganancia de peso fue **213** gramos	**DM 51 g más** (32,4 más a 69,6 más)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Retraso de la alimentación	Alimentación temprana	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con retraso de la alimentación	Diferencia de riesgo con alimentación temprana
Longitud (cm) en el último seguimiento (a las 32 semanas de edad cronológica)											
82 (2 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [c,e]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	36	46	-	La media de longitud fue de **40,73** cm	DM **0,62 cm más bajo** (1,51 menos a 0,27 más)
Perímetro cefálico (cm) en el último seguimiento (al alta o 32 semanas de edad cronológica)											
82 (2 ECA)	serio [a]	serio [f]	no es grave	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	36	46	-	la media de circunferencia de la cabeza fue de **29,79** cm	DM **0,56 cm menos** (1,18 menos a 0,06 más)
Intolerancia alimentaria al alta hospitalaria											
187 (2 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	26/94 (27,7 %)	27/93 (29,0 %)	**RR 1,03** (0,66 a 1,60)	277 por 1000	**8 más por 1000** (de 94 menos a 166 más)
Duración de la hospitalización (días al alta)											
1100 (10 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	533	567	-	La media de Duración **fue de 52,9** días para el alta	DM **3,2 días menos** (5,74 menos a 0,66 menos)

IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó un nivel: riesgo serio de sesgo debido al proceso de aleatorización (ocultamiento de la asignación, es decir, no cegado), datos de resultados faltantes (niveles importantes de pérdida durante el seguimiento), medición del resultado (ocultamiento deficiente de la asignación o no cegado al grupo de intervención), selección del resultado informado (sin protocolo).
b. Se disminuyó un nivel: imprecisión (IC amplio que cruza la línea de ausencia de efecto, lo que representa un beneficio apreciable y un daño apreciable).
c. Se disminuyó un nivel: imprecisión debido al pequeño tamaño de la muestra, es decir, no se alcanzó el tamaño óptimo de la información (es decir, el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generado por un cálculo convencional del tamaño de la muestra para un único ensayo con poder estadístico adecuado) para resultados dicotómicos y IC amplio que cruza la línea de ausencia de efecto y representa tanto un beneficio apreciable como un daño apreciable.
d. Se disminuyó un nivel: heterogeneidad (solo 1 estudio y no se pudo evaluar la inconsistencia).
e. Se disminuyó un nivel: imprecisión debido al pequeño tamaño de la muestra, es decir, no se alcanzó el tamaño óptimo de la información (es decir, el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generado por un cálculo convencional del tamaño de la muestra para un único ensayo con poder estadístico adecuado) para resultados continuos y IC amplio que cruza la línea de ausencia de efecto y representa tanto un beneficio apreciable como un daño apreciable.
f. Se disminuyó un nivel: heterogeneidad (I^2= 98 %).

Tabla GRADE 7: Comparación: alimentación perceptiva frente a alimentación programada

Fuente: Talej M, Smith ER, Lauria ME, Chitale R, Ferguson K, He S. Responsive feeding for preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092F.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Alimentación programada	Alimentación perceptiva	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con Alimentación programada	Diferencia de riesgo con Alimentación perceptiva
Mortalidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Morbilidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peso (g) al alta hospitalaria											
183 (3 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	94	89	-	La media del peso osciló entre **1840 a 2379** gramos	DM **22,21g más bajo** (130,63 más bajo a 86,21 más alto)
Peso (g por día) al alta hospitalaria											
213 (4 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	106	107	-	La media del peso osciló entre **14,6 a 34,1** g por día	DM **2,8 g por día más bajo** (3,39 más bajo a 2,22 más bajo)
Peso (g/kg por día) al alta hospitalaria											
372 (5 ECA)	serio [a]	serio [c]	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	188	184	-	La media del peso oscilo entre **1,25 a 16,8** g/kg por día	DM **0,99 g/kg por día más bajo** (2,45 más bajo a 0,46 más alto)
Duración de la hospitalización (días al alta)											
342 (5 ECA)	serio [a]	serio [c]	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	172	170	-	La media de duración de hospitalización osciló entre **14,5 a 115,9** días	DM **1,42 días menos** (5,43 menos a 2,59 más)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Alimentación programada	Alimentación perceptiva	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con Alimentación programada	Diferencia de riesgo con Alimentación perceptiva
Neurodesarrollo: no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado

Explicaciones:

a. Se disminuyó un nivel: algunas preocupaciones de sesgo debido al proceso de aleatorización (ocultamiento de la asignación, es decir, no cegado) y selección del resultado informado (sin protocolo).
b. Se disminuyó un nivel: imprecisión debido al pequeño tamaño de la muestra, es decir, no se alcanzó el tamaño óptimo de la información (es decir, la población acumulada total del estudio comprende menos de 400 participantes para resultados continuos) y el IC amplio que cruza la línea de ningún efecto que representa un beneficio apreciable y un daño apreciable.
c. Se disminuyó un nivel: heterogeneidad (I^2> 70 %).

Tabla GRADE 8: Comparación: avance rápido versus lento de la alimentación enteral

Fuente: Yang WC, Fogel A, Lauria ME, Ferguson K, Smith ER. Fast feed advancement for preterm and low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis.Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092G.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Avance lento de la alimentación enteral	Avance rápido de la alimentación enteral	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con Avance lento de la alimentación enteral	Diferencia de riesgo con avance rápido de la alimentación enteral
Mortalidad al alta hospitalaria											
4132 (11 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	164/ 2107 (7,8 %)	150/ 2025 (7,4 %)	**RR 0,93** (0,73 a 1,18)	78 por 1000	**5 menos por 1000** (de 21 menos a 14 más)
Enterocolitis necrotizante al alta hospitalaria											
4291 (12 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	120/ 2192 (5,5 %)	106/ 2099 (5,1 %)	**RR 0,89** (0,68 a 1,15)	55 por 1000	**6 menos por 1000** (de 18 menos a 8 más)
Sepsis al alta hospitalaria											
3648 (9 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	513/ 1863 (27,5 %)	464/ 1785 (26,0 %)	**RR 0,92** (0,83 a 1,03)	275 por 1000	**22 menos por 1000** (de 47 menos a 8 más)
Apnea al alta hospitalaria											
153 (2 ECA)	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	29/ 76 (38,2 %)	21/77 (27,3 %)	**RR 0,72** (0,47 a 1,12)	382 por 1000	**107 menos por 1000** (de 202 menos a 46 más)
Intolerancia alimentaria al alta hospitalaria											
1114 (8 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	173/ 566 (30,6 %)	156/548 (28,5 %)	**RR 0,92** (0,77 a 1,10)	306 por 1000	**24 menos por 1000** (de 70 menos a 31 más)
Tiempo para recuperar el peso al nacer (días) durante el ingreso											
993 (6 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕⊕ ALTA	510	483	-	El tiempo medio para recuperar el peso al nacer osciló entre **11,88 a 22,7** días	DM **3,69 días menos** (4,44 menos a 2,95 menos)
Puntuación z peso para la edad (WAZ) al alta hospitalaria											
2793 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	1399	1394	-	La media de la puntuación WAZ al alta fue de **-1,5**	DM **0 puntaje WAZ** (0,08 menos a 0,08 más)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Avance lento de la alimentación enteral	Avance rápido de la alimentación enteral	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con Avance lento de la alimentación enteral	Diferencia de riesgo con avance rápido de la alimentación enteral
Peso (g/kg por día) al alta hospitalaria											
131 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	65	66	-	El peso medio al alta fue **11,7**g/kg por día	DM **0,5 g/kg por día más** (1,19 menos a 2,19 más)
Peso (g) al alta hospitalaria											
100 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	50	50	-	El peso medio al alta fue **1225** gramos	DM **29,0 g menos** (74,89 menos a 16,89 más)
Longitud - no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Puntuación z del perímetro cefálico (HCZ) al alta hospitalaria											
2793 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	1399	1394	-	La media de la puntuación HCZ fue **-0,7**	DM **0,1 puntuación Z menos** (0,22 menos a 0,02 más)
Discapacidad del neurodesarrollo a los 24 meses de edad corregida											
2325 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	321/ 1169 (27,5 %)	354/ 1156 (30,6 %)	RR 1,12 (0,98 a 1,27)	275 por 1000	**33 más por 1000** (de 5 menos a 74 más)
Duración de la hospitalización (días al alta)											
3864 (7 ECA)	no es serio	serio [e]	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	1948	1916	-	La duración media osciló entre **12,1 a 62,8** días	DM **3,08 días menos** (4,34 menos a 1,81

IC: intervalo de confianza; HCZ: puntuación z del perímetro cefálico; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo; WAZ: puntuación z de peso para la edad

Explicaciones:

a. Se disminuyó un nivel: imprecisión debido a un IC amplio que cruza la línea de ningún efecto que representa tanto un beneficio apreciable como un daño apreciable.
b. Se disminuyó un nivel: riesgo serio de sesgo debido al proceso de aleatorización (ocultamiento de la asignación, es decir, no cegado).
c. Se disminuyó un nivel: imprecisión debido al pequeño tamaño de la muestra, es decir, no se alcanzó el tamaño óptimo de la información (es decir, la población total acumulada del estudio comprende menos de 300 participantes) para los resultados dicotómicos y el IC amplio que cruza la línea de ningún efecto que representa un beneficio apreciable y un daño apreciable).
d. Se disminuyó un nivel: heterogeneidad como solo 1 estudio y no se pudo evaluar la inconsistencia.
e. Se disminuyó un nivel: heterogeneidad seria e inexplicable (I^2= 79 %).

Duración de la lactancia materna exclusiva (LME)

Tabla GRADE 9: Comparación – LME menor a 6 meses versus LME por seis meses

Fuente: Yang WC, Lauria ME, Fogel A, Ferguson K, Smith ER. Duration of exclusive breastfeeding for preterm or low birth weight infants: a systematic review and metaanalysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092H.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	LME por 6 meses	LME < 6 meses	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con LME por 6 meses	Diferencia de riesgo con LME < 6 meses
Mortalidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Diarrea (% días con diarrea) a las 26 semanas de edad cronológica											
119 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	59	60	-	La media de días con diarrea fue de **5,4** %	DM **2,6 % más bajo** (5,2 menos a 0)
Fiebre (% días con fiebre) a las 26 semanas de edad cronológica											
119 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	59	60	-	La media de días con fiebre fue de **8,0** %	DM **0,7 % más bajo** (3,4 menos a 2 más)
Puntuación z de peso para la edad (WAZ) a la edad corregida de 12 meses											
188 (1 ECA)	no es serio	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	93	95	-	El WAZ medio para edad corregida 12 meses fue **- 1,8**	DM **0,1 WAZ puntuación más alta** (0,2 más bajo a 0,4 más alto)
Ganancia de peso (g) de 16 a 26 semanas de edad cronológica											
119 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	59	60	-	La media de ganancia de peso fue **1017** gramos	DM **13 g más bajo** (143 más bajo a 117 más alto)
Aumento de longitud (cm) de 16 a 26 semanas de edad											
119 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	59	60	-	La media de ganancia de longitud fue **4,5** cm	DM **0,2 cm más bajo** (0,6 más bajo a 0,2 más alto)
Hito del desarrollo motor: edad en meses cuando se informó que podía levantar la cabeza											
108 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	56	52	-	la media de la edad cuando se informó ser capaz de levantar la cabeza fue **1,0** meses	DM **0 meses** (0,3 más bajo a 0,3 más alto)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	LME por 6 meses	LME < 6 meses	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con LME por 6 meses	Diferencia de riesgo con LME < 6 meses
Hito del desarrollo motor: edad en meses cuando se informó que podía levantar la cabeza y el pecho											
108 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio c	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	56	52	-	La media de la edad cuando se informó ser capaz de levantar la cabeza y el pecho fue **1,9** meses	DM **0,1 meses menos** (0,7 menos a 0,5 más)
Hito del desarrollo motor: edad en meses cuando se informó que era capaz de darse la vuelta											
108 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	56	52	-	La media de la edad cuando se informó ser capaz de dar la vuelta fue **3,8** meses	DM **0 meses** (0,7 más bajo a 0,7 más alto)
Hito del desarrollo motor: edad en meses cuando se informó que podía gatear											
108 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	56	52	-	La media de la edad cuando se informó ser capaz de gatear fue **6,8** meses	DM **0,6 meses más** (0,1 menos a 1,3 más)
Hito del desarrollo motor: edad en meses cuando se informó que podía sentarse desde la posición acostada											
108 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	56	52	-	La media de la edad cuando se informó ser capaz de sentarse desde la posición acostada fue **7,4** meses	DM **0,6 meses más alto** (0 a 1,2 más alto)
Hito del desarrollo motor: bebés que, según se informa, pueden caminar a la edad de 12 meses											
99 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	9/50 (18,0 %)	13/49 (26,5 %)	**RR 1,47** (0,69 a 3,13)	180 por 1000	**85 más por 1000** (de 56 menos a 383 más)

IC: intervalo de confianza; LME: lactancia materna exclusiva temprana; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó un nivel: riesgo serio de sesgo (falta de ocultamiento de la asignación, ya que la asignación al azar se realizó por semana de nacimiento en el estudio Dewey 1999).
b. Se disminuyó un nivel: inconsistencia seria (solo hay 1 estudio disponible, por lo que no se pudo evaluar).
c. Se disminuyó un nivel: imprecisión seria (IC amplios que cruzan la línea sin efecto).

Tabla GRADE 10: Comparación: suplementos de hierro versus ningún suplemento de hierro

Fuente: Manapurath RM, Gadapani Pathak B, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, et al. Enteral iron supplementation in preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092I.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	No suplementación con hierro	Suplementación con hierro	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con no suplementación con hierro	Diferencia de riesgo con suplementación con hierro
Mortalidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sepsis en el último seguimiento (mediana 8 [RIC 8 a 9] semanas)											
270 (4 ECA)	serio [a]	serio [a]	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	15/133 (11,3 %)	16/137 (11,7 %)	**RR 1,08** (0,56 a 2,07)	113 por 1000	**9 más por 1000** (de 50 menos a 121 más)
Enterocolitis necrosante según el último seguimiento (mediana de 9 [RIC 8,5 a 9,5] semanas)											
194 (2 ECA)	serio [a]	serio [a]	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	8/97 (8,2 %)	13/97 (13,4 %)	**RR 1,54** (0,69 a 3,46)	82 por 1000	**45 más por 1000** (de 26 menos a 203 más)
Intolerancia alimentaria en el último seguimiento (media de 8 semanas)											
238 (2 ECA)	muy serio [b]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	21/133 (15,8 %)	11/105 (10,5 %)	**RR 1,05** (0,49 a 2,27)	158 por 1000	**8 más por 1000** (de 81 menos a 201 más)
Prevalencia de anemia en el último seguimiento (26 semanas)											
381 (2 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕⊕O MODERADA	13/129 (10,1 %)	6/252 (2,4 %)	**RR 0,25** (0,10 a 0,62)	101 por 1000	**76 menos por 1000** (de 91 menos a 38 menos)
Hemoglobina (g/l) por último seguimiento (mediana 20 [RIC 8 a 26] semanas)											
506 (5 ECA)	serio [d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕O MODERADA	184	322	-	La hemoglobina media osciló entre **102 a 117,5** g/L	DM **4,79 g/litro más alto** (2,9 más alto a 6,69 más alto)
Ferritina (µg/ml) según el último seguimiento (mediana 14 [RIC 8 a 26] semanas)											
607 (6 ECA)	muy serio [e]	serio [e]	no es serio	serio [e]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	237	370	-	La ferritina media osciló entre **15 a 88,4** µg/mL	DM **8,76 µg/mL más alto** (0,85 más bajo a 18,37 más alto)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	No suplementación con hierro	Suplementación con hierro	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con no suplementación con hierro	Diferencia de riesgo con suplementación con hierro
Peso (g) por último seguimiento (mediana 26 [RIC 8 a 36] semanas)											
574 (5 ECA)	serio [f]	no es serio	no es serio	serio [f]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	230	344	-	El peso medio osciló entre **2154 a 14 600** gramos	DM **35,31 gramos más alto** (64,53 más bajo a 135,15 más alto)
Longitud (cm) por último seguimiento (mediana 26 [RIC 8 a 183] semanas)											
384 (3 ECA)	serio [d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕O MODERADA	136	248	-	La longitud media osciló entre **57,3 a 97,4** cm	DM **0,69 cm más alto** (0,01 más alto a 1,37 más alto)
Perímetro cefálico (cm) según el último seguimiento (mediana 26 [RIC 8 a 183] semanas)											
385 (3 ECA)	serio [f]	no es serio	no es serio	serio [f]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	136	249	-	La media de la circunferencia de la cabeza osciló entre **40,9 a 49,9** cm	DM **0,09 cm menos** (0,4 menos a 0,21 más)
Desarrollo cognitivo según el último seguimiento (365 semanas)											
199 (1 ECA)	serio [g]	serio [g]	no es serio	muy serio [g]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	7/70 (10,0 %)	4/129 (3,1 %)	**RR 0,31** (0,09 a 1,02)	100 por 1000	**69 menos por 1000** (de 91 menos a 2 más)
Comportamiento por último seguimiento (365 semanas)											
185 (1 ECA)	serio [g]	serio [g]	no es serio	muy serio [g]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	4/72 (5,6 %)	5/113 (4,4 %)	**RR 0,80** (0,22 a 2,87)	56 por 1000	**11 menos por 1000** (de 43 menos a 104 más)

IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartílico; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy seria; imprecisión muy seria (tamaño de muestra subóptimo, IC amplio); inconsistencia muy seria (variación sustancial de estimaciones puntuales entre estudios, alta heterogeneidad).
b. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy seria; imprecisión muy seria (IC amplio, tamaño de muestra subóptimo).
c. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria, el número de eventos fue pequeño (solo 2 estudios en los que se combinaron los grupos de intervención).
d. Se disminuyó un nivel: serio riesgo de sesgo.
e. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy serio; imprecisión seria (IC amplio); inconsistencia seria (alta heterogeneidad).
f. Se disminuyó en dos niveles: serio riesgo de sesgo; imprecisión seria (IC amplio).
g. Se disminuyó en tres niveles: serio riesgo de sesgo; imprecisión muy seria (tamaño de muestra subóptimo, IC amplio); inconsistencia seria (pequeño número de estudios).

Tabla GRADE 11: Comparación: suplementos de zinc versus no suplementos de zinc

Fuente: Sinha B, Dudeja N, Chowdhury R, Choudhary TS, Upadhyay RP, Rongsen-Chandola T, et al. Enteral zinc supplementation in preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092J.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	No suplementación con Zinc	Suplementación con Zinc enteral	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgos con No suplementación con Zinc	Diferencia de riesgo con suplementación con Zinc enteral
Mortalidad en el último seguimiento (mediana 26 [RIC 14 a 152,1] semanas)											
8801 (6 ECA)	no es serio	serio [a]	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	4285	4516	**RR 0,73** (0,46 a 1,16)	0 por 1000	**1 menos por 1000** (de 1 menos a 0 menos)
Hospitalización en el último seguimiento (mediana 26 [RIC 20 a 26] semanas)											
277 (2 ECA)	serio [b]	serio [b]	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	101	176	**RR 0,70** (0,24 a 2,00)	0 por 1000	**1 menos por 1000** (de 2 menos a 0 menos)
Peso (g) en el último seguimiento (mediana 22 [RIC 13,5 a 39] semanas)											
798 (8 ECA)	serio [c]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕O MODE-RADA	382	416	-	El peso medio osciló entre **1889 a 8134,8** gramos	DM **378,57g más** (275,26 más a 481,88 más)
Longitud (cm) en el último seguimiento (mediana 36,1 [RIC 20 a 52,1] semanas)											
529 (6 ECA)	serio [d]	serio [d]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	250	279	-	La longitud media osciló entre **44,1 a 72,9** cm	DM **2,92 cm más** (1,53 más a 4,31 más)
Crecimiento de la cabeza (cm) en el último seguimiento (mediana de 20 [RIC 13 a 24] semanas)											
466 (5 ECA)	muy serio [e]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	218	248	-	La media del crecimiento de la cabeza oscilo de **32,2 a 44,6** cm	DM **0,56 cm más** (0,23 más a 0,9 más)
Diarrea en el último seguimiento (mediana 26 [RIC 20,1 a 52,1] semanas)											
1947 (6 ECA)	serio [f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕O MODE-RADA	953	994	**RR 0,81** (0,68 a 0,97)	0 por 1000	**1 menos por 1000** (de 1 menos a 1 menos)
Infección respiratoria aguda en el último seguimiento (mediana 13 [RIC 6 a 20] semanas)											
172 (2 ECA)	muy serio [g]	no es serio	serio [g]	serio [g]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	85	87	**RR 0,32** (0,09 a 1,17)	0 por 1000	**0 menos por 1000** (de 1 menos a 0 menos)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	No suplementación con Zinc	Suplementación con Zinc enteral	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgos con No suplementación con Zinc	Diferencia de riesgo con suplementación con Zinc enteral
Sepsis en el último seguimiento (mediana 17 [RIC 14 a 20] semanas)											
265 (2 ECA)	no es serio	no es serio	serio [h]	serio [h]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	131	134	**RR 1,12** (0,62 a 2,02)	0 por 1000	**1 menos por 1000** (de 2 menos a 1 menos)
Puntuaciones de desarrollo mental en el último seguimiento (mediana de 52 semanas)											
301 (2 ECA)	muy serio [i]	serio [i]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	120	181	-	La media de puntuación de desarrollo mental oscilo de **109,1 a 113** puntos	**DM 4,18 puntos más bajo** (6,51 más bajo a 1,85 menos)
Puntuaciones de desarrollo psicomotor en el último seguimiento (mediana de 52 semanas)											
301 (2 ECA)	muy serio [j]	serio [j]	no es grave	serio [j]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	120	181	-	La media de la puntuación del desarrollo psicomotor oscilo de **94 a 100,4** puntos	DM **5,75 puntos más alto** (4,83 más bajo a 16,33 más alto)

IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartílico; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en dos niveles: inconsistencia seria (I^2= 58,9 %, p=0,18, sin superposición de IC en la inspección visual del diagrama de bosque), imprecisión seria (IC amplio).
b. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy serio (todos los estudios incluidos tienen un riesgo de sesgo alto); incongruencia seria (I^2= 82,3 %,P=0,50, sospecha de inconsistencia en la inspección visual del diagrama forestal); imprecisión seria (IC amplio).
c. Se disminuyó en un nivel: serio riesgo de sesgo (los estudios de alta calidad contribuyeron al 43 % de la ponderación en los metaanálisis).
d. Se disminuyó en dos niveles: riesgo serio de sesgo (los estudios de alta calidad contribuyeron al 32,9 % de la ponderación en los metaanálisis); incongruencia seria (I^2= 77,2 %,P=0,00, sospecha de inconsistencia en la inspección visual del diagrama forestal). Se sospechó sesgo de publicación sólo para el resultado de la longitud; sin embargo, no se disminuyó debido a que hubo menos de diez estudios incluidos en el análisis.
e. Se disminuyó en dos niveles: riesgo de sesgo muy serio (todos los estudios incluidos son de baja calidad).
f. Se disminuyó en un nivel: riesgo serio de sesgo (los estudios de alta calidad contribuyeron al 43,0 % de la ponderación en los metaanálisis).
g. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy serio (ambos estudios incluidos son de baja calidad); falta de direccionalidad seria (sólo dos estudios con un tamaño de muestra pequeño informaron este resultado); imprecisión seria (IC amplio).
h. Se disminuyó en dos niveles: falta de direccionalidad seria (solo dos estudios con un tamaño de muestra pequeño informaron este resultado); imprecisión seria (IC amplio).
i. Se disminuyó en dos niveles: riesgo de sesgo muy serio(todos los estudios incluidos son de baja calidad); incongruencia seria I^2 (= 57,7 %,P=0,03 inconsistencia sospechada en la inspección visual del diagrama forestal).
j. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy serio (todos los estudios incluidos son de baja calidad); incongruencia seria (I^2= 97,7 %,P=0,30, sospecha de inconsistencia en la inspección visual del diagrama forestal); imprecisión seria (IC amplios).

Tabla GRADE 12: Comparación: suplementos de vitamina D versus ningún suplemento de vitamina D

Fuente: Kumar M, Shaikh S, Sinha B, Upadhyay RP, Choudhary TS, Chandola TR, et al. Enteral vitamin D supplementation in preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092K.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Placebo	Vitamina D	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con placebo	Diferencia de riesgo con vitamina D
Mortalidad por último seguimiento (6 meses de edad)											
2179 (2 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	24/1076 (2,2 %)	35/1103 (3,2 %)	**RR 1,81** (0,92 a 3,56)	22 por 1000	**18 más por 1000** (de 2 menos a 57 más)
Morbilidad grave* en el último seguimiento (mediana 17 [RIC 8 a 26] semanas)											
2179 (2 ECA)	serio [b]	serio [b]	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	208/1076 (19,3 %)	206/ 1103 (18,7 %)	**RR 0,94** (0,72 a 1,24)	193 por 1000	**12 menos por 1000** (de 54 menos a 46 más)
Displasia broncopulmonar en el último seguimiento (8 semanas)											
100 (1 ECA)	serio [c]	serio [c]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	16/36 (44,4 %)	22/64 (34,4 %)	**RR 0,77** (0,47 a 1,27)	444 por 1000	**102 menos por 1000** (de 236 menos a 120 más)
Puntajes z de peso para la edad (WAZ) a los 6 meses de edad											
1273 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	646	627	-	El WAZ medio de la puntuación fue **-1,60**	DM **0,12 WAZ puntuación más alta** (0,01 más alto a 0,23 más alto)
Puntuaciones WAZ a los 3 a 6 años de edad											
912 (1 ECA)	no es serio	serio [e]	no es serio	serio e	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	466	446	-	La media de la puntuación WAZ fue **-1,90**	DM **0,07 WAZ puntuación más baja** (0,18 más bajo a 0,04 más alto)
Puntuaciones z de longitud/talla para la edad (LAZ/HAZ) a los 6 meses de edad											
1258 (1 ECA)	no es serio	serio e	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	638	620	-	La media de la Puntuación LAZ/ HAZ Fue **-1,95**	DM **0,12 Puntuación LAZ/ HAZ más alto** (0,03 más alto a 0,21 más alto)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Placebo	Vitamina D	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con placebo	Diferencia de riesgo con vitamina D
Puntuaciones LAZ/HAZ a los 3 a 6 años de edad											
912 (1 ECA)	no es serio	serio [e]	no es serio	serio [e]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	466	446	-	La media de la Puntuación LAZ/HAZ fue **-1,85**	DM **0,07 Puntuación LAZ/HAZ más alto** (0,05 más bajo a 0,19 más alto)
Puntuaciones z del perímetro cefálico para la edad (HCAZ) a los 6 meses de edad											
1259 (1 ECA)	no es serio	Serio [c]	no es serio	Serio [c]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	642	617	-	La media de Puntuación HCAZ fue **- 0,77**	DM **0,08 HCAZ puntuación más baja** (0,17 más bajo a 0,01 más alto)
Deterioro cognitivo# a las 104 semanas; evaluado con BSID III											
70 (1 ECA)	muy serio [f]	serio [f]	no es serio	serio f	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	28/11 (39,3 %)	14/42 (33,3 %)	**RR 0,85** (0,45 a 1,59)	393 por 1000	**59 menos por 1000** (de 216 menos a 232 más)
Deterioro del desarrollo neurológico^ a las 104 semanas; evaluado con BSID III y el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (GMFCS)											
71 (1 ECA)	muy serio [f]	serio [f]	no es serio	serio [f]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	15/28 (53,6 %)	16/43 (37,2 %)	**RR 0,69** (0,41 a 1,17)	536 por 1000	**166 menos por 1000** (de 316 menos a 91 más)
Fosfatasa alcalina sérica § (UI/l) a los 6 meses											
265 (1 ECA)	Serio [c]	Serio [c]	no es serio	Serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	8/131 (6,1 %)	3/134 (2,2 %)	**RR 0,37** (0,10 a 1,36)	61 por 1000	**38 menos por 1000** (de 55 menos a 22 más)
Deficiencia de vitamina D[i] en el último seguimiento (6 meses)											
504 (2 ECA)	serio [g]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	183/258 (70,9 %)	97/246 (39,4 %)	**RR 0,58** (0,49 a 0,68)	709 por 1000	**298 menos por 1000** (de 362 menos a 227 menos)
Hospitalización por último control (6 meses)											
1468 (2 ECA)	serio [b]	serio b	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	109/740 (14,7 %)	105/728 (14,4 %)	**RR 0,84** (0,42 a 1,66)	147 por 1000	**24 menos por 1000** (de 85 menos a 97 más)

BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, tercera edición; IC: intervalo de confianza; GMFCS: Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa; HCAZ: puntuaciones z del perímetro cefálico para la edad; RIC: rango intercuartílico; IU: unidad internacional; LAZ/HAZ: puntuaciones z de longitud/talla para la edad; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; SDR: síndrome de dificultad respiratoria; RR: riesgo relativo; WAZ: puntuación z de peso para la edad

* Cualquier (al menos una) morbilidad grave evaluada con: cualquier morbilidad grave (ingreso en el hospital o visitas ambulatorias con diagnósticos seleccionados en base al juicio clínico que representan una enfermedad grave: neumonía, diarrea persistente, disentería, fiebre intensa, desnutrición proteico-energética grave, infecciones del oído, meningitis y septicemia), SDR, sepsis de inicio temprano (≤ 72 horas), sepsis de inicio tardío (> 72 horas) y meningitis con cultivo positivo

El deterioro cognitivo se definió como una puntuación compuesta cognitiva en el BSID-III de < 85

^ Deterioro del desarrollo neurológico evaluado como cualquiera de los siguientes: un puntaje compuesto cognitivo en el BSID-III de < 85, parálisis cerebral moderada o severa con un puntaje GMFCS de 2 o más, discapacidad auditiva, discapacidad visual bilateral

§Fosfatasa alcalina sérica (FAL) evaluada por nivel > 500 U/L ǂ

ǂ Deficiencia de vitamina D evaluada por nivel < 20 µg/mL

Explicaciones:

a. Se disminuyó en dos niveles: serio riesgo de sesgo; imprecisión seria (IC amplio).
b. Se disminuyó en tres niveles: serio riesgo de sesgo; inconsistencia seria (alta heterogeneidad); imprecisión seria (IC amplio) .
c. Se disminuyó en tres niveles: serio riesgo de sesgo; inconsistencia seria (pequeño número de estudios); imprecisión seria (IC amplio) .
d. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia seria (pequeño número de estudios).
e. Se disminuyó en dos niveles: inconsistencia seria (pequeño número de estudios); imprecisión seria (IC amplio).
f. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy serio; inconsistencia seria (pequeño número de estudios); imprecisión seria (IC amplio).
g. Se disminuyó un nivel: serio riesgo de sesgo.

Tabla GRADE 13: Comparación: suplementos de vitamina A frente a ningún suplemento de vitamina A

Fuente: Manapurath RM, Kumar M, Pathak BG, Chowdhury R, Sinha B, Choudhary T, et al. Enteral low-dose vitamin A supplementation in preterm or low birth weight infants to prevent morbidity and mortality: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092L.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Con placebo	Suplementación a dosis baja de vitamina A	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con placebo	Diferencia de riesgo con suplementación a dosis baja de vitamina A
Mortalidad en el último seguimiento (media: 10,3 semanas)											
800 (4 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	61/399 (15,3 %)	45/401 (11,2 %)	**RR 0,74** (0,53 a 1,02)	153 por 1000	**40 menos por 1000** (de 72 menos a 3 más)
Sepsis en el último seguimiento (media: 12,3 semanas)											
646 (3 ECA)	serio [b]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	63/322 (19,6 %)	54/324 (16,7 %)	**RR 0,87** (0,64 a 1,19)	196 por 1000	**25 menos por 1000** (de 70 menos a 37 más)
Displasia broncopulmonar en el último seguimiento (media: 11,75 semanas)											
746 (4 ECA)	no es serio	serio [c]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	125/370 (33,8 %)	103/376 (27,4 %)	**RR 0,77** (0,50 a 1,16)	338 por 1000	**78 menos por 1000** (de 169 menos a 54 más)
Retinopatía del prematuro en el último seguimiento (media: 11,75 semanas)											
742 (4 ECA)	no es serio	serio [c]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	64/368 (17,4 %)	50/374 (13,4 %)	**RR 0,69** (0,37 a 1,30)	174 por 1000	**54 menos por 1000** (de 110 menos a 52 más)
Conducto arterioso persistente en el último seguimiento (media: 7 semanas)											
350 (2 ECA)	no es serio	serio [c]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	36/175 (20,6 %)	24/175 (13,7 %)	**RR 0,66** (0,21 a 2,06)	206 por 1000	**70 menos por 1000** (de 163 menos a 218 más)
Convulsiones en el último seguimiento (10 semanas)											
154 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [d]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	20/77 (26,0 %)	15/77 (19,5 %)	**RR 0,82** (0,54 a 1,25)	260 por 1000	**47 menos por 1000** (de 119 menos a 65 más)
Hemorragia pulmonar en el último seguimiento (10 semanas)											
154 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [d]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	11/77 (14,3 %)	5/77 (6,5 %)	**RR 0,60** (0,30 a 1,21)	143 por 1000	**57 menos por 1000** (de 100 menos a 30 más)
Neumotórax en el último seguimiento (10 semanas)											
154 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [d]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	17/77 (22,1 %)	11/77 (14,3 %)	**RR 0,75** (0,46 a 1,21)	221 por 1000	**55 menos por 1000** (de 119 menos a 46 más)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Con placebo	Suplementación a dosis baja de vitamina A	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con placebo	Diferencia de riesgo con suplementación a dosis baja de vitamina A
Enterocolitis necrosante en el último seguimiento (media: 12,33 semanas))											
604 (3 ECA)	serio [e]	serio [e]	no es serio	serio [e]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	20/301 (6,6 %)	20/303 (6,6 %)	**RR 1,05** (0,71 a 1,57)	66 por 1000	**3 más por 1000** (de 19 menos a 38 más)
Leucomalacia periventricular en el último seguimiento (17 semanas)											
262 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [d]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	27/130 (20,8 %)	18/132 (13,6 %)	**RR 0,66** (0,38 a 1,14)	208 por 1000	**71 menos por 1000** (de 129 menos a 29 más)
Hemorragia intraventricular en el último seguimiento (media: 13,5 semanas)											
450 (2 ECA)	serio [e]	serio [e]	no es serio	serio [e]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	12/224 (5,4 %)	12/226 (5,3 %)	**RR 1,00** (0,46 a 2,17)	54 por 1000	**0 menos por 1000** (de 29 menos a 63 más)
Peso (kg) al último control (alta o 16 semanas)											
188 (1 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	serio [d]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	94	94	-	La media de peso fue **3,08** kg	DM **0,02 kg Más** (0,2 menos a 0,24 más)
Neurodesarrollo: no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Duración de la estancia hospitalaria											
450 (2 ECA)	no es serio	serio [f]	no es serio	muy serio [f]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	224	226	-	La media de la duración de estancia osciló entre **43,40 a 105,17** dias	DM **8,76 días Menos** (32,1 menos a 14,58 más)
Concentración de retinol sérico (ug/ml) en el último seguimiento (8 semanas)											
36 (1 ECA)	no es serio	serio [g]	no es serio	serio [g]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	18	18	-	La media de Concentración del retinol fue de **16,4** mg/mL	DM **4,7 mg/mL más alto** (1,2 más alto a 8,2 más alto)

IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria (IC amplio).
b. Se disminuyó en dos niveles: serio riesgo de sesgo; imprecisión seria (IC amplio).
c. Se disminuyó en dos niveles: inconsistencia seria (alta heterogeneidad); imprecisión seria (IC amplio).
d. Se disminuyó en dos niveles: inconsistencia seria (pequeño número de estudios); imprecisión seria (IC amplio).
e. Se disminuyó en tres niveles: serio riesgo de sesgo; inconsistencia seria (alta heterogeneidad); imprecisión seria (IC amplio).
f. Se disminuyó en tres niveles: inconsistencia seria (alta heterogeneidad); imprecisión muy seria (tamaño de muestra subóptimo, IC amplio).
g. Se disminuyó en dos niveles: inconsistencia seria (pequeño número de estudios); imprecisión seria (tamaño de muestra subóptimo).

Tabla GRADE 14: Comparación: suplementos de calcio y fósforo versus ningún suplemento de calcio o fósforo

Fuente: Kumar M, Chowdhury R, Sinha B, Upadhyay RP, Chandola TR, Mazumder S, et al. Enteral calcium or phosphorus supplementation in preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092M

.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	No suplementación	suplementación con $CaPO_4$	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo sin suplementación	Diferencia de riesgo con suplementación con $CaPO_4$
Peso (g) en el último seguimiento (6 semanas)											
40 (1 ECA)	muy serio [a]	serio [a]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	20	20	-	La media del peso fue **2483,00** gramo	DM **138,50 g Más** (82,16 menos a 359,16 más)
Longitud (cm) en el último seguimiento (6 semanas)											
40 (1 ECA)	muy serio [a]	serio [g]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	20	20	-	La media de la longitud fue **47,04** cm	DM **0,77 cm más** (0,92 menos a 2,46 más)
Perímetro cefálico (cm) en el último seguimiento (6 semanas)											
40 (1 ECA)	muy serio [a]	serio [a]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	20	20	-	La media de la circunferencia de la cabeza fue **34,31** cm	DM **0,33 cm Más** (0,3 menos a 0,96 más)
Fosfatasa alcalina sérica (UI/L) en el último seguimiento (mediana 55 [RIC 6 a 104] semanas)											
122 (2 ECA)	muy serio [b]	serio [b]	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	71	51	-	La media de fosfatasa alcalina sérico osciló entre **539,85 a 772,4** UI/L	DM **126,11 UI/L más bajo** (298,5 más bajo a 46,27 más alto)
Calcio sérico (mg/dl) en el último seguimiento (6 semanas)											
40 (1 ECA)	muy serio [a]	serio [a]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	20	20	-	La media de calcio sérico fue de **8,39** mg/dl	DM **0,54 mg/dL más alto** (0,19 más bajo a 1,27 más alto)
Fósforo sérico (UI) en el último seguimiento (6 semanas)											
40 (1 ECA)	muy serio [a]	serio [a]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	20	20	-	La media de fósforo sérico fue de **4,36** IU	DM **0,07 UI más alto** (0,22 más bajo a 0,36 más alto)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	No suplementación	suplementación con $CaPO_4$	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo sin suplementación	Diferencia de riesgo con suplementación con $CaPO_4$
Osteopenia/raquitismo en el último seguimiento (mediana 6 [RIC 5 a 104] semanas)											
159 (3 ECA)	serio [c]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	47/87 (54,0 %)	21/72 (29,2 %)	**RR 0,68** (0,46 a 0,99)	540 por 1000	**173 menos por 1000** (de 292 menos a 5 menos)

IC: intervalo de confianza; RIC: rango intercuartílico; IU: unidades internacionales; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy serio; inconsistencia seria (pequeño número de estudios); imprecisión seria (IC amplio).
b. Se disminuyó en tres niveles: riesgo de sesgo muy serio; inconsistencia seria (alta heterogeneidad [I^2= 73,42 %]); imprecisión seria (IC amplio).
c. Se disminuyó en dos niveles: serio riesgo de sesgo; imprecisión seria (tamaño de muestra subóptimo).

Tabla GRADE 15 1: Comparación: cualquier probiótico versus ningún probiótico

Fuente: Sharif S, Meader N, Oddie SJ, Rojas-Reyes MX, McGuire W. Probiotics to prevent necrotising enterocolitis in very preterm or very low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(10):CD005496. doi: 10.1002/14651858.CD005496.pub5.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	No probióticos	Probióticos	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo sin probióticos	Diferencia de riesgo con probióticos
Mortalidad al alta hospitalaria											
10 170 (51 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	322 / 4990 (6,5 %)	250 / 5180 (4,8 %)	**RR 0,76** (0,65 a 0,89)	65 por 1000	**15 menos por 1000** (de 23 menos a 7 menos)
(51 ECA)											
10 604 (54 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	el sesgo de publicación fuertemente sospechoso [b]	⊕⊕◯◯ BAJA	319 / 5192 (6,1 %)	180 / 5412 (3,3 %)	**RR 0,54** (0,45 a 0,65)	61 por 1000	**28 menos por 1000** (de 34 menos a 22 menos)
Infección invasiva al alta hospitalaria											
9 762 (47 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	829 / 4779 (17,3 %)	764 /4983 (15,3 %)	**RR 0,89** (0,82 a 0,97)	173 por 1000	**19 menos por 1000** (de 31 menos a 5 menos)
Deterioro grave del desarrollo neurológico entre los 18 meses y los 3 años de edad											
1 518 (5 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	145 / 746 (19,4 %)	155 / 772 (20,1 %)	**RR 1,03** (0,84 a 1,26)	194 por 1000	**6 más por 1000** (de 31 menos a 51 más)

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyo en un nivel: riesgo serio de sesgo (limitaciones serias del estudio debido a la incertidumbre acerca de los métodos utilizados para generar una secuencia aleatoria, ocultar la asignación y enmascarar la evaluación de resultados en 12 ensayos)
b. Se disminuyo en un nivel: sesgo de publicación serio (asimetría del gráfico en embudo y evidencia estadística consistente con el tamaño del ensayo; faltan ensayos que favorecen a los controles)
c Se disminuyo en un nivel: imprecisión seria de la estimación del efecto (IC 95 % alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial)

.

Tabla GRADE 15 2: Comparación: cualquier probiótico versus ningún probiótico

Autor(es): Dra Cajar y Dra. Rivas

Pregunta: uso de probióticos comparado con placebo para para RN prematuro y/ bajo peso al nacer

Bibliografía: Liu, Hua et al. "Safety and efficacy of probiotics in the prevention of necrotizing enterocolitis in premature and/or low-birthweight infants: a systematic review and meta-analysis." Translational pediatrics vol. 11,2 (2022): 249-259. doi:10.21037/tp-22-27.

Evaluación de certeza							N.º de pacientes		Efecto		Certeza	Importancia
N.º de estudios	Diseño de estudio	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Otras consideraciones	Uso de probióticos	Placebo	Relativo (IC 95 %)	Absoluto (IC 95 %)		
Enterocolitis necrotizante neonatal (ECN) severa												
7	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	947/ 1893 (50,0 %)	946/ 1893 (50,0 %)	**RR 0,66** (0,50 a 0,87)	**170 menos por 1000** (de 250 menos a 65 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Mortalidad												
10	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	1723/ 3458 (49,8 %)	1735/ 3458 (50,2 %)	**RR 0,81** (0,70 a 0,94)	**95 menos por 1000** (de 151 menos a 30 menos)	⊕⊕⊕O MODERADA	CRÍTICO
Reducción de la incidencia de ECN												
4	ensayos aleatorios	serio[a]	no es serio	no es serio	serio[b]	ninguno	851/ 1715 (49,6 %)	864/ 1715 (50,4 %)	**RR 0,87** (0,73 a 1,04)	**65 menos por 1000** (de 136 menos a 20 más)	⊕⊕OO BAJA	CRÍTICO
Intolerancia alimentaria												
3	ensayos aleatorios	no es serio	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	445/ 892 (49,9 %)	447/ 892 (50,1 %)	**RR 0,78** (0,67 a 0,90)	**110 menos por 1000** (de 165 menos a 50 menos)	⊕⊕⊕⊕ ALTA	CRITICO

IC: intervalo de confianza; RR: Razón de riesgo

Explicaciones:

a. 1 estudio presento un riesgo de sesgo no claro en el método de cegamiento y en asignación de ocultamiento.
b. Intervalo de confianza amplia 0,73 - 1.

Atención de las complicaciones

Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) para el síndrome de dificultad respiratoria

Tabla GRADE 16.1: Comparación 1: Cualquier CPAP versus oxígeno suplementario

Fuente: Ho JJ, Subramaniam P, Davis PG. Continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(10):CD002271. doi:10.1002/14651858.CD002271.pub3.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Oxigeno suplementario	Cualquier CPAP	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con suplementario oxígeno	Diferencia de riesgo con CPAP
Mortalidad al alta hospitalaria											
322 (5 ECA)	serio [a, b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	38/162 (23,5 %)	20/160 (12,5 %)	**RR 0,53** (0,34 a 0,83)	235 por 1000	**110 menos por 1000** (de 155 menos a 40 menos)
Uso de ventilación mecánica al alta hospitalaria											
233 (3 ECA)	serio [c]	serio [d]	serio [e]	serio [f]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	59/120 (49,2 %)	38/113 (33,6 %)	**RR 0,72** (0,54 a 0,96)	492 por 1000	**138 menos por 1000** (de 226 menos a 20 menos)
Fracaso del tratamiento (muerte o uso de soporte ventilatorio adicional) al alta hospitalaria											
322 (5 ECA)	serio [c]	serio [d]	serio [a]	serio [b]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	84/162 (51,9 %)	51/160 (31,9 %)	**RR 0,64** (0,50 a 0,82)	519 por 1000	**187 menos por 1000** (de 259 menos a 93 menos)
Neumotórax al alta hospitalaria											
270 (4 ECA)	no es serio	no es serio	serio [a]	serio [b]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	8/139 (5,8 %)	18/131 (13,7 %)	**RR 2,91** (1,38 a 6,13)	58 por 1000	**85 más por 1000** (de 9 más a 247 más)
Displasia broncopulmonar (dependencia de oxígeno a los 28 días)											
209 (2 ECA)	no es serio	no es serio	serio [a]	muy serio [g]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	6/108 (5,6 %)	5/101 (5,0 %)	**RR 1,04** (0,35 a 3,13)	56 por 1000	**2 más por 1000** (de 36 menos a 118 más)
Crecimiento - no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurodesarrollo: no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IC: intervalo de confianza; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: tres de cuatro estudios realizados en la era anterior a los surfactantes.

b. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria (datos derivados de cuatro estudios pequeños).
c. Se disminuyó en un nivel: riesgo serio de sesgo (falta de cegamiento de la intervención para un resultado subjetivo).
d. Se disminuyó en un nivel: heterogeneidad moderada.
e. Se disminuyó en un nivel: falta de direccionalidad seria (dos de tres estudios realizados en la era anterior a los surfactantes).
f. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria (evidencia derivada de tres estudios pequeños).
g. Se disminuyó dos niveles: imprecisión muy seria.

Tabla GRADE 16.2: Comparación 2: CPAP temprano versus tardío

Fuente: Ho JJ, Subramaniam P, Sivakaanthan A, Davis PG. Early versus delayed continuous positive airway pressure (CPAP) for respiratory distress in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2020;(10):CD002975. doi:10.1002/14651858.CD002975.pub2.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	CPAP retrasado	CPAP temprano	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con CPAP retrasado	Diferencia de riesgo con CPAP temprano
Mortalidad al alta hospitalaria											
119 (4 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	11/67 (16,4 %)	9/52 (17,3 %)	**RR 0,93** (0,43 a 2,03)	164 por 1000	**11 menos por 1000** (de 94 menos a 169 más)
Uso de ventilación mecánica al alta hospitalaria											
119 (4 ECA)	muy serio [c]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	20/67 (29,9 %)	13/52 (25,0 %)	**RR 0,77** (0,43 a 1,38)	299 por 1000	**69 menos por 1000** (de 170 menos a 113 más)
Fracaso del tratamiento (muerte o uso de soporte ventilatorio adicional) – no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neumotórax al alta hospitalaria											
98 (2 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	7/56 (12,5 %)	6/42 (14,3 %)	**RR 1,09** (0,39 a 3,04)	125 por 1000	**11 más por 1000** (de 76 menos a 255 más)
Displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad posmenstrual											
29 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	extremadamente serio [b,d]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	1/17 (5,9 %)	1/12 (8,3 %)	**RR 1,42** (0,10 a 20,49)	59 por 1000	**25 más por 1000** (de 53 menos a 1000 más)
Crecimiento - no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurodesarrollo: no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IC: intervalo de confianza; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó un nivel: serio riesgo de sesgo (preocupaciones sobre el sesgo de selección).
b. Se disminuyó en un nivel: imprecisión; También se han tenido en cuenta las preocupaciones sobre la falta de direccionalidad.
c. Se disminuyó en dos niveles: riesgo de sesgo (sesgo de selección y sesgo de realización).
d. Se disminuyó en dos niveles: imprecisión muy seria (IC muy amplios en la estimación del efecto: es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto).

A.1. Presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) inmediatamente después del nacimiento

Tabla GRADE 17.1: Comparación 1: CPAP inmediato versus oxígeno suplementario

Fuente: Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2021;(10):CD001243. doi:10.1002/14651858.CD001243.pub4.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	N.º de participantes		Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Efectos absolutos anticipados	
							Oxigeno suplementario	CPAP Inmediato		Riesgo con oxigeno suplementario	Diferencia de riesgo con CPAP inmediato
Mortalidad al alta hospitalaria											
765 (4 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	19/378 (5,0 %)	22/387 (5,7 %)	**RR 1,04** (0,56 a 1,93)	50 por 1000	**5 más por 1000** (de 20 menos a 48 más)
Muerte o displasia broncopulmonar al alta hospitalaria											
256 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	24/125 (19,2 %)	18/131 (13,7 %)	**RR 0,69** (0,40 a 1,19)	192 por 1000	**60 menos por 1000** (de 115 menos a 36 más)
Fracaso del tratamiento al alta hospitalaria											
765 (4 ECA)	serio [c]	serio [d]	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	148/378 (39,2 %)	93/387 (24,0 %)	**RR 0,60** (0,49 a 0,74)	392 por 1000	**157 menos por 1000** (de 200 menos a 102 menos)
Displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad posmenstrual											
683 (3 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	42/339 (12,4 %)	34/344 (9,9 %)	**RR 0,76** (0,51 a 1,14)	124 por 1000	**30 menos por 1000** (de 61 menos a 17 más)
Neumotórax al alta hospitalaria											
568 (3 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [e]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	14/279 (5,0 %)	11/289 (3,8 %)	**RR 0,75** (0,35 a 1,16)	50 por 1000	**13 menos por 1000** (de 33 menos a 31 más)
Hemorragia intraventricular grados 3 o 4 al alta hospitalaria											
486 (2 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [e]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	9/240 (3,8 %)	9/246 (3,7 %)	**RR 0,96** (0,39 a 2,37)	38 por 1000	**2 menos por 1000** (de 23 menos a 51 más)

Nota: Fracaso del tratamiento = apnea recurrente, hipoxia, hipercarbia, requerimiento creciente de oxígeno o necesidad de ventilación mecánica, IC: intervalo de confianza; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria (IC 95 % incluye tanto el beneficio potencial como el daño potencial).
b. Se disminuyó en dos niveles: imprecisión muy seria (IC amplio del 95 % que incluye tanto el beneficio potencial

como el daño potencial, así como el incumplimiento del tamaño de información óptimo [1 estudio tuvo <400 participantes]).

c. Se disminuyó en un nivel: riesgo serio de sesgo (sin cegamiento de la intervención o evaluación de resultados)
d. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia seria (heterogeneidad no explicada considerable entre los estudios incluidos, I^2 = 70 %)..
e. Se disminuyó en dos niveles: imprecisión muy seria (IC 95 % extremadamente amplio que incluye tanto el beneficio potencial como el daño potencial).

Tabla GRADE 17.2: Comparación 2: CPAP inmediato versus ventilación mecánica

Fuente: Subramaniam P, Ho JJ, Davis PG. Prophylactic or very early initiation of continuous positive airway pressure (CPAP) for preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2021;(10):CD001243. doi:10.1002/14651858.CD001243.pub4.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Ventilación mecánica	CPAP inmediato	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con Ventilación mecánica	Diferencia de riesgo con CPAP inmediato
Mortalidad al alta hospitalaria											
2358 (3 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	147/1165 (12,6 %)	123/1193 (10,3 %)	**RR 0,82** (0,66 a 1,03)	126 por 1000	**23 menos por 1000** (de 43 menos a 4 más)
Muerte o displasia broncopulmonar al alta hospitalaria											
2358 (3 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio [e]	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	547/1165 (47,0 %)	495/1193 (41,5 %)	**RR 0,89** (0,81 a 0,97)	470 por 1000	**52 menos por 1000** (de 89 menos a 14 menos)
Fracaso del tratamiento al alta hospitalaria											
1042 (2 ECA)	serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	503/512 (98,2 %)	257/530 (48,5 %)	**RR 0,49** (0,45 a 0,54)	982 por 1000	**501 menos por 1000** (de 540 menos a 452 menos)
Displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad posmenstrual											
2150 (3 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	400/1051 (38,1 %)	372/1099 (33,8 %)	**RR 0,89** (0,80 a 0,99)	381 por 1000	**42 menos por 1000** (de 76 menos a 4 menos)
Neumotórax al alta hospitalaria											
2357 (3 ECA)	no es serio	serio [c]	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	67/1165 (5,8 %)	85/1192 (7,1 %)	**RR 1,24** (0,91 a 1,69)	58 por 1000	**14 más por 1000** (de 5 menos a 40 más)
Hemorragia intraventricular grado 3 o 4 al alta hospitalaria											
2301 (3 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	112/1134 (9,9 %)	125/1167 (10,7 %)	**RR 1,09** (0,86 a 1,39)	99 por 1000	**9 más por 1000** (de 14 menos a 39 más)
Deterioro del desarrollo neurológico a los 18 a 22 meses de edad corregida											
976 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	53/504 (10,5 %)	45/472 (9,5 %)	**RR 0,91** (0,62 a 1,32)	105 por 1000	**9 menos por 1000** (de 40 menos a 34 más)

Nota: Fracaso del tratamiento = apnea recurrente, hipoxia, hipercarbia, requerimiento creciente de oxígeno o necesidad de ventilación mecánica IC: intervalo de confianza; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria (IC 95 % incluye tanto el beneficio potencial como el daño potencial).
b. Se disminuyó en un nivel: riesgo serio de sesgo (limitaciones serias del estudio debido a la falta de cegamiento de la intervención o de los evaluadores de resultado).
c. Se disminuyó un nivel: heterogeneidad seria.
d. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria (IC 95 % incluye tanto el beneficio potencial como el daño potencial).

Tabla GRADE 18: Comparación: CPAP de burbujas frente a otras fuentes de presión

Fuente: Prakash R, De Paoli AG, Davis PG, Oddie SJ, McGuire W. Bubble devices versus other pressure sources for nasal continuous positive airway pressure in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2022 (in press).

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Otro CPAP de fuente de presión	CPAP de burbujas	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con otros CPAP de fuente de presión	Diferencia de riesgo con CPAP de burbuja
Mortalidad al alta hospitalaria											
1189 (10 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	46/592 (7,8 %)	45/597 (7,5 %)	**RR 0,93** (0,64 a 1,36)	78 por 1000	**5 menos por 1000** (de 28 menos a 28 más)
Fracaso del tratamiento al alta hospitalaria											
1230 (13 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	132/614 (21,5 %)	101/616 (16,4 %)	**RR 0,76** (0,60 a 0,95)	215 por 1000	**52 menos por 1000** (de 86 menos a 11 menos)
Neumotórax al alta hospitalaria											
1340 (14 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	21/667 (3,1 %)	15/673 (2,2 %)	**RR 0,73** (0,40 a 1,34)	31 por 1000	**9 menos por 1000** (de 19 menos a 11 más)
Lesión nasal al alta hospitalaria											
753 (8 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	18/377 (4,8 %)	45/376 (12,0 %)	**RR 2,29** (1,37 a 3,82)	48 por 1000	**62 más por 1000** (de 18 mas a 135 más)
Displasia broncopulmonar (dependencia de oxígeno a los 28 días)											
603 (7 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	49/293 (16,7 %)	39/310 (12,6 %)	**RR 0,76** (0,53 a 1,10)	167 por 1000	**40 menos por 1000** (de 79 menos a 17 más)
Deterioro del desarrollo neurológico: no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IC: intervalo de confianza; CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: riesgo serio de sesgo (limitaciones serias en el diseño del estudio; alto riesgo de sesgo debido a la falta de cegamiento de los médicos y evaluación de resultados en todos los ensayos).
b. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria (IC 95 % alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial).

Metilxantinas para el tratamiento de la apnea

Tabla GRADE 19: Comparación: metilxantinas versus placebo o ningún tratamiento con metilxantinas

Fuente: Marques K, Roehr CC, Bruschettini M, Davis PG, Soll R. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2022 (in press).

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Placebo o no tratamiento metilxantina	Alguna metilxantina	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con Placebo o no tratamiento metilxantina	Diferencia de riesgo con cualquier metilxantina
Mortalidad al alta hospitalaria											
154 (3 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	6/73 (8,2 %)	3/81 (3,7 %)	**RR 0,49** (0,14 a 1,78)	82 por 1000	**42 menos por 1000** (de 71 menos a 64 más)
Episodios de apnea al alta hospitalaria											
43 (1 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [b, c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	22/9 (40,9 %)	21/6 (28,6 %)	**RR 0,70** (0,30 a 1,62)	409 por 1000	**123 menos por 1000** (de 286 menos a 254 más)
Ventilación con presión positiva después de la institución del tratamiento al alta hospitalaria											
192 (5 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	11/92 (12,0 %)	3/100 (3,0 %)	**RR 0,34** (0,12 a 0,97)	120 por 1000	**79 menos por 1000** (de 105 menos a 4 menos)
Oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual											
805 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	141/392 (36,0 %)	107/413 (25,9 %)	**RR 0,72** (0,58 a 0,89)	360 por 1000	**101 menos por 1000** (de 151 menos a 40 menos)
Crecimiento - no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Muerte o discapacidad importante del desarrollo neurológico en el último seguimiento (5 años)											
767 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	153/367 (41,7 %)	141/400 (35,3 %)	**RR 0,85** (0,71 a 1,01)	417 por 1000	**63 menos por 1000** (de 121 menos a 4 más)

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (falta de cegamiento).
b. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (tamaño de muestra general pequeño).
c. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (IC consistente con daños o beneficios significativos).
d. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (solo se informó 1 ensayo, aunque con un tamaño de muestra adecuado).

Metilxantinas para extubación

Tabla GRADE 20: Comparación: metilxantinas versus placebo o ningún tratamiento con metilxantinas

Fuente: Marques K, Roehr CC, Bruschettini M, Davis PG, Soll R. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2022 (in press).

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Placebo o no tratamiento metilxantina	Alguna metilxantina	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con Placebo o no tratamiento metilxantina	Diferencia de riesgo con cualquier metilxantina
Muerte o discapacidad importante del neurodesarrollo a los 5 años											
676 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [a]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	189/360 (52,5 %)	141/316 (44,6 %)	**RR 0,85** (0,73 a 0,99)	525 por 1000	**79 menos por 1000** (de 142 menos a 5 menos)
Extubación fallida al alta hospitalaria											
197 (6 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	45/89 (50,6 %)	27/108 (25,0 %)	**RR 0,48** (0,32 a 0,71)	506 por 1000	**263 menos por 1000** (de 344 menos a 147 menos)
Oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual											
704 (2 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	224/368 (60,9 %)	165/336 (49,1 %)	**RR 0,81** (0,70 a 0,92)	609 por 1000	**116 menos por 1000** (de 183 menos a 49 menos)
Crecimiento - no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (solo 1 ensayo informó, aunque con un tamaño de muestra adecuado).
b. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (tamaño de muestra general pequeño).

Metilxantinas para la prevención de la apnea

Tabla GRADE 21: Comparación: metilxantinas versus placebo o ningún tratamiento con metilxantinas

Fuente: Marques K, Roehr CC, Bruschettini M, Davis PG, Soll R. Methylxanthine for the prevention and treatment of apnea in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2022 (in press).

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Placebo o no tratamiento metilxantina	Alguna metilxantina	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con Placebo o no tratamiento metilxantina	Diferencia de riesgo con cualquier metilxantina
Mortalidad al alta hospitalaria											
129 (3 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	4/63 (6,3 %)	11/66 (16,7 %)	**RR 2,19** (0,85 a 5,68)	63 por 1000	**76 más por 1000** (de 10 menos a 297 más)
Episodios de apnea al alta hospitalaria											
104 (2 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	32/52 (61,5 %)	6/52 (11,5 %)	**RR 0,19** (0,09 a 0,41)	615 por 1000	**498 menos por 1000** (de 560 menos a 363 menos)
Ventilación con presión positiva al alta hospitalaria											
208 (4 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [b,c]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	5/104 (4,8 %)	7/104 (6,7 %)	**RR 1,33** (0,48 a 3,72)	48 por 1000	**16 más por 1000** (de 25 menos a 131 más)
Oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad posmenstrual											
541 (3 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [b]	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	106/263 (40,3 %)	88/278 (31,7 %)	**RR 0,78** (0,63 a 0,97)	403 por 1000	**89 menos por 1000** (de 149 menos a 12 menos)
Muerte o discapacidad importante del neurodesarrollo a los 5 años											
423 (1 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	serio [d]	ninguno	⨁⨁⨁◯ MODERADA	88/204 (43,1 %)	94/219 (42,9 %)	**RR 1,00** (0,80 a 1,24)	431 por 1000	**0 menos por 1000** (de 86 menos a 104 más)

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (falta de cegamiento).
b. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (tamaño de muestra general pequeño).
c. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (IC consistente con daños o beneficios significativos).
d. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (solo 1 ensayo informó, aunque con un tamaño de muestra adecuado).

Tabla GRADE 22: Comparación: participación de la familia en la atención de rutina versus atención hospitalaria habitual

Fuente: North K, Whelan R, Folger LV, Lawford H, Olson I, Driker S, et al. Family involvement in the routine care of hospitalized preterm or low birth weight infants: a systematic review and meta-analysis. Pediatrics. 2022;150(Suppl 1). doi:10.1542/peds.2022-057092O.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	atención hospitalaria estándar	Estrategia de intervención familiar	Riesgo relativo (odds ratio [OR]) (IC 95 %)	Riesgo con atención hospitalaria estándar	Diferencia de riesgo con la estrategia de intervención familiar
Mortalidad al alta hospitalaria											
2378 (4 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	18/1184 (1,5 %)	22/1194 (1,8 %)	**OR 1,05** (0,53 a 2,09)	15 por 1000	**1 menos por 1000** (de 7 menos a 16 más)
Infección al alta hospitalaria											
2843 (6 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	115/1391 (8,3 %)	118/1452 (8,1 %)	**OR 0,79** (0,53 a 1,16)	83 por 1000	**16 menos por 1000** (de 37 menos a 12 más)
Enterocolitis necrotizante al alta hospitalaria											
2809 (6 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	51/1404 (3,6 %)	45/1405 (3,2 %)	**OR 0,81** (0,46 a 1,44)	30 por 1000	**7 menos por 1000** (de 19 menos a 15 mas
Displasia broncopulmonar al alta hospitalaria											
3085 (7 ECA)	no es serio	no es serio	no es serio	muy serio [b]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	331/1517 (21,8 %)	339/1568 (21,6 %)	**OR 0,74** (0,53 a 1,03)	218 por 1000	**47 menos por 1000** (de 89 menos a 5 más)
Retinopatía del prematuro al alta hospitalaria											
2551 (8 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	147/1208 (12,2 %)	105/1343 (7,8 %)	**OR 0,52** (0,34 a 0,80)	122 por 1000	**54 menos por 1000** (de 77 menos a 22 menos)
Hemorragia intraventricular al alta hospitalaria											
2555 (5 ECA)	no es serio	serio [d]	no es serio	muy serio [b]	ninguno	⊕◯◯◯ MUY BAJA	111/1273 (8,7 %)	151/1282 (11,8 %)	**OR 0,74** (0,36 a 1,54)	87 por 1000	**21 menos por 1000** (de 54 menos a 41 más)
Velocidad de crecimiento (g por día) al alta hospitalaria											
2215 (3 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	1078	1137	-	La media de velocidad de crecimiento (g por día) osciló entre 23,7 a 36,7 g por día.	DM **2,09 g por día más alto** (1,27 más alto a 2,91 más alto)

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	atención hospitalaria estándar	Estrategia de intervención familiar	Riesgo relativo (odds ratio [OR]) (IC 95 %)	Riesgo con atención hospitalaria estándar	Diferencia de riesgo con la estrategia de intervención familiar
Duración de la estancia hospitalaria											
4452 (11 ECA)	serio [a]	serio [d]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	2237	2215	-	La media de duración de estancia hospitalaria osciló entre 13,0 a 62,1 días	DM **2,91 días más bajo** (5,15 más bajo a 0,82 más bajo
Cualquier lactancia al alta hospitalaria											
2546 (5 ECA)	serio [a]	muy serio [e]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	1072/1370 (78,2 %)	951/1176 (80,9 %)	**OR 2,60** (0,77 a 8,79)	782 por 1000	**121 más por 1000** (de 48 menos a 187 más)
Lactancia materna predominante o exclusiva al alta hospitalaria											
1759 (3 ECA)	muy serio [f]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	607/960 (63,2 %)	544/799 (68,1 %)	**OR 1,34** (1,10 a 1,65)	632 por 1000	**65 más por 1000** (de 22 más a 107 más)
Desarrollo neurológico al alta hospitalaria o edad corregida a término (es decir, 37 semanas de edad posmenstrual)											
422 (2 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	182	240	-	La media del neurodesarrollo Oscilo de 67,9 a 70,2 puntos	DM **1,11 puntos más alto** (0,21 más alto a 2,01 más alto)

IC: intervalo de confianza; OR: razón de probabilidades; ECA: ensayo controlado aleatorizado

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: riesgo serio de sesgo (incertidumbre sobre los métodos utilizados para generar una secuencia aleatoria, ocultar la asignación y evaluaciones ciegas).
b. Se disminuyó en dos niveles: imprecisión muy seria de la estimación del efecto (IC 95 % alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial, tamaño de muestra pequeño, tamaño de información óptimo no alcanzado).
c. Se disminuyó en un nivel: imprecisión seria de la estimación del efecto (IC 95 % alrededor de la estimación consistente con daño o beneficio sustancial).
d. Se disminuyó en un nivel: inconsistencia seria en las estimaciones del efecto (heterogeneidad moderada; I^2 30–50 %).
e. Se disminuyó en dos niveles: inconsistencia muy seria en las estimaciones del efecto (alta heterogeneidad; I^2> 50 %).
f. Se disminuyó en dos niveles: riesgo de sesgo muy seria (incertidumbre acerca de los métodos utilizados para generar una secuencia aleatoria, ocultar la asignación y cegar las evaluaciones; limitaciones serias del estudio en la mayoría de los ensayos).

A.2. Apoyo familiar

Tabla GRADE 23: Comparación 1: Educación y asesoramiento versus atención habitual

Fuente: Bedwell C, Lavender T, Tate N, Danna VA. Interventions to support parents, families and carers in caring for premature or low birth weight (LBW) infants in the home: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2022:2022.10.25.22281452v1. doi:10.1101/2022.10.25.22281452.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado usual	Educación y asesoramiento	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con cuidado usual	Diferencia de riesgo con educación y asesoramiento
Mortalidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Morbilidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Peso del lactante (g) a los 60 días de seguimiento											
184 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	92	92	-	La media del peso del lactante fue **3315** gramos	DM **305 g más alto** (228 más alto a 382 más alto)
Peso del lactante (g) a los 120 días de seguimiento											
57 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	29	28	-	La media del peso del lactante fue **5240** gramos	DM **410 g más alto** (406,03 más alto a 414,97 más alto)
Longitud del lactante (cm) a los 60 días de seguimiento											
184 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	92	92	-	La media de longitud del lactante fue **48,7** cm	DM **1,5 cm más alto** (1,08 más alto a 1,92 más alto)
Longitud del lactante (cm) a los 120 días de seguimiento											
57 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	29	28	-	La media de longitud del lactante fue **58,6** cm	DM **1,2 cm más alto** (0,2 más alto a 2,6 más alto)
Desarrollo motor a los 6 meses de edad; evaluado usando BSID-III											
7 (1 ECA)	serio [d]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁◯◯◯ MUY BAJA	4	3	-	-	DEM **0,38 DE más alto** (1,15 más bajo a 1,19 más alto)
Desarrollo cognitivo a los 4–6 meses de edad; evaluado con BSID-III											
64 (3 ECA)	serio [a]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⨁⨁◯◯ BAJA	33	31	-	-	DEM **0,67 DE más alto** (0,16 más alto a 1,17 más alto)
Temperamento infantil a los 6 meses de edad; evaluado con Escala de Temperamento Corto											

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado usual	Educación y asesoramiento	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con cuidado usual	Diferencia de riesgo con educación y asesoramiento
155 (2 ECA)	muy serio [a, e]	no es serio	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	76	79	-	-	DEM **0,26 DE más alto** (0,29 más bajo a 0,81 más alto)
Interacción madre-hijo a las 6 semanas de edad; evaluado con (Entrenamiento Satélite de Evaluación Infantil de Enfermería) NCAST– Escala de Alimentación											
142 (1 ECA)	serio [f]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	76	66	-	La media de la puntuación de la interacción madre-hijo fue **62,5** puntos	DM **1,8 puntos más alto** (0,21 más alto a 3,81 más alto)
Interacción madre-hijo a los 3 meses de edad; evaluado con la Escala de Enseñanza de Evaluación Infantil de Enfermería (NCATS)											
196 (1 ECA)	serio [d]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	102	94	-	La media de la puntuación de la interacción madre e hijo fue **37,4** puntos	DM **0,8 puntos más alto** (0,6 más alto a 2,2 más alto)
Interacción madre-hijo a los 6 meses de edad; evaluado con escala de sincronía											
63 (1 ECA)	serio [d]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	31	32	-	La media de la puntuación de la interacción madre e hijo fue **0,24** puntos	DM **21 puntos más alto** (0,11 más alto a 0,67 más alto)
Interacción madre-hijo a los 12 meses de edad; evaluado con el procedimiento de juego libre: comportamiento materno de alta calidad											
93 (1 ECA)	no es serio	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕O MODE-RADA	46	47	-	La media de la puntuación de la interacción madre e hijo fue **0,41** puntos	DM **0,1 puntos más alto** (0,01 más bajo a 0,21 más altos)
Duración de la lactancia materna exclusiva (semanas)											
128 (1 ECA)	serio [f]	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	64	64	-	La duración media fue de **24,2** semanas	DM **2 semanas más alto** (5,48 más bajo a 9,48 las alto)
Lactancia materna exclusiva a los 2-3 meses de edad											
244 (2 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	38/122 (31,1 %)	67/122 (54,9 %)	**RR 1,71** (1,26 a 2,31)	311 por 1000	**221 más por 1000** (de 81 más a 408 más)

BSID: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, tercera edición; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo; DE: desviación estándar; DEM: desviación estándar media

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (aleatorización y ocultamiento de la asignación no descritos; cegamiento de los evaluadores no claro).
b. Se disminuyó en un nivel: heterogeneidad (solo 1 estudio, por lo que no se puede evaluar la heterogeneidad).
c. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (debido al pequeño tamaño de la muestra, es decir, no se alcanzó el tamaño óptimo de la información [es decir, el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generado por un cálculo convencional del tamaño de la muestra para un único ensayo con un poder estadístico adecuado]).
d. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (aleatorización y ocultamiento de la asignación no explicados; alta deserción > 10 %).
e. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (deserción alta > 10 %).
f. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (incierto si los evaluadores de resultado estaban cegados).

Tabla GRADE 23: Comparación 2: apoyo de pares versus atención habitual

Fuente: Bedwell C, Lavender T, Tate N, Danna VA. Interventions to support parents, families and carers in caring for premature or low birth weight (LBW) infants in the home: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2022:2022.10.25.22281452v1. doi:10.1101/2022.10.25.22281452.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado usual	Interven-ciones de apoyo entre pares	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con cuidado usual	Diferencia de riesgo con Intervenciones de apoyo entre pares
Mortalidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Morbilidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Crecimiento - no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurodesarrollo: no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tabla GRADE 23: Comparación 3: preparación para el alta versus atención habitual

Fuente: Bedwell C, Lavender T, Tate N, Danna VA. Interventions to support parents, families and carers in caring for premature or low birth weight (LBW) infants in the home: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2022:2022.10.25.22281452v1. doi:10.1101/2022.10.25.22281452.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado usual	Comunicación digital	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con lo habitual cuidado	Diferencia de riesgo Con comunicación digital
Mortalidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visitas de urgencia al hospital a los 2 meses del alta											
173 (1 estudio observacional)	serio [a]	no es serio	serio [b]	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	31/85 (36,5 %)	20/88 (22,7 %)	**RR 0,62** (0,39 a 1,00)	365 por 1000	**139 menos por 1000** (de 222 menos a 0 menos)
Crecimiento - no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Interacción materno-infantil al mes de seguimiento; evaluado con la Escala de Interacción Madre-Bebé (MABISC)											
129 (1 ECA)	serio a	serio b	no es serio	serio c	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	70	59	-	La media de la puntuación de la interacción madre-hijofue **10,5** puntos	DM **0,8 puntos más bajo** (1,84 más bajo a 0,24 más alto)
Interacción materno-infantil a los 4 meses de seguimiento; evaluado con la Escala Parental de Cogniciones y Conducta hacia el Infante (PACOTIS)											
85 (1 ECA)	muy serio a,d	no es serio	no es serio	serio c	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	43	42	-	La media de la puntuación de la interacción madre-hijo fue **9,0** puntos	DM **0,9 puntos más bajo** (2,09 más bajo a 0,29 más alto)
Lactancia materna exclusiva a los 1-2 meses											
688 (2 ECA)	serio a	serio b	no es serio	serio c	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	207/361 (57,3 %)	185/327 (56,6 %)	**RR 1,02** (0,89 a 1,16)	573 por 1000	**11 más por 1000** (de 63 menos a 92 más)

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo

Explicaciones:

a. Se disminuye en un nivel: riesgo de sesgo (no está claro si los evaluadores de resultado o los participantes estaban cegados).
b. Se disminuye en un nivel: heterogeneidad (solo 1 estudio, por lo que no se puede evaluar la heterogeneidad).
c. Se disminuye en un nivel: imprecisión (tamaño de muestra pequeño, es decir, no se alcanzó el tamaño de información óptimo [es decir, el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generado por un cálculo de tamaño de muestra convencional para un único ensayo con poder estadístico adecuado).
d. Se disminuye en un nivel: riesgo de sesgo (falta de ajuste por confusión).

Tabla GRADE 23: Comparación 4: Sistemas de información digital versus atención habitual

Fuente: Bedwell C, Lavender T, Tate N, Danna VA. Intervenciones para apoyar a los padres, familias y cuidadores en el cuidado de bebés prematuros o con bajo peso al nacer (BPN) en el hogar: una revisión sistemática y un metanálisis. medRxiv. 2022:2022.10.25.22281452v1. doi:10.1101/2022.10.25.22281452.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado usual	Comunicación digital	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con lo habitual cuidado	Diferencia de riesgo Con comunicación digital
Mortalidad: no medida											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Visitas de emergencia al hospital hasta 2 meses después del alta											
89 (1 ECA)	serio [a]	serio [b]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕OOO MUY BAJA	Atención habitual: mediana 1 (rango 0-6) Intervención de comunicación digital: mediana 1 (rango 0-7)				
Crecimiento - no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Neurodesarrollo: no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

IC: intervalo de confianza; ECA: ensayo controlado aleatorizado

Explicaciones:

a. Se disminuye un nivel: riesgo de sesgo (no está claro si los evaluadores de resultado o los participantes estaban cegados).
b. Se disminuye un nivel: heterogeneidad (solo 1 estudio, por lo que no se puede evaluar la heterogeneidad).
c. Se disminuye un nivel: imprecisión debido al pequeño tamaño de la muestra, es decir, no se alcanzó el tamaño óptimo de la información (es decir, el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generado por un cálculo convencional del tamaño de la muestra para un único ensayo con un poder estadístico adecuado).

A.3. Visitas a domicilio

Tabla GRADE 24: Comparación: visitas domiciliarias para ayudar a las familias a brindar atención versus atención habitual

Fuente: Bedwell C, Lavender T, Tate N, Danna VA. Interventions to support parents, families and carers in caring for premature or low birth weight (LBW) infants in the home: a systematic review and meta-analysis. medRxiv. 2022:2022.10.25.22281452v1. doi:10.1101/2022.10.25.22281452.

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado usual	Visitas a domicilio	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con cuidado habitual	Diferencia de riesgo con visitas domiciliarias
Mortalidad a los 6 meses de edad											
7479 (1 ECA)	no es serio	serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	166/3331 (5,0 %)	138/3653 (3,8 %)	**RR 0,71** (0,57 a 0,89)	50 por 1000	**14 menos por 1000** (de 21 menos a 5 menos)
Mortalidad a los 12 meses de edad											
970 (1 estudio)	serio [d]	serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	14/485 (2,9 %)	1/485 (0,2 %)	**RR 0,14** (0,02 a 1,16)	29 por 1000	**25 menos por 1000** (de 28 menos a 5 más)
Hospitalización a los 12 meses de edad											
970 (1 estudio)	serio [d]	serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	485	485	-	El significado hospitalización estaba **0,25** meses	DM **0,34 más alto** (0,16 más alto a 0,52 más alto)
Crecimiento - no medido											
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Desarrollo cognitivo a los 10–12 meses de edad; evaluado con BSID-III											
652 (2 ECA)	serio [b]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕◯ MODERADA	329	323	-	-	DEM **0,03 DE más alto** (0,12 más bajo a 0,19 más alto)
Desarrollo motor a los 10 meses de edad; evaluado con BSID-III											
136 (1 ECA)	no es serio	serio [a]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	67	69	-	-	DEM **0,02 DE más bajo** (0,35 más bajo a 0,32 más alto)
Temperamento infantil a los 6 meses de edad; evaluado con Evaluación del Comportamiento Infantil (IBA)											
161 (1 ECA)	no es serio	serio [a]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕◯◯ BAJA	78	83	-	La media del Temperamento infantil fue **0** puntos	DM **0,7 puntos más alto** (0,6 más bajo a 1,46 más alto)
Vínculo madre-hijo a los 6 meses de edad											

Evaluación de certeza							Resumen de resultados				
							N.º de participantes			Efectos absolutos anticipados	
Participantes (N.º estudios y diseño)	Riesgo de sesgo	Inconsistencia	Evidencia indirecta	Imprecisión	Sesgo de publicación	Certeza de evidencia	Cuidado usual	Visitas a domicilio	Riesgo relativo (RR) (IC 95 %)	Riesgo con cuidado habitual	Diferencia de riesgo con visitas domiciliarias
136 (1 ECA)	no es serio	serio [a]	no es serio	serio [c]	ninguno	⊕⊕OO BAJA	67	69	-	La media del vínculo madre-hijo a los 6 meses fue **101,3** puntos	DM **1,2 puntos más bajo** (2,79 más bajo a 0,39 más alto)
Lactancia materna exclusiva a los 6 meses de edad											
7221 (3 ECA)	serio [ab]	no es serio	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕⊕O MODERADA	19/3428 (0,6 %)	161/3755 (4,3 %)	RR 4,48 (0,28 a 72,63)	6 por 1000	**19 más por 1000** (de 4 menos a 397 más)
Visitas de vacunación en el primer año de vida											
136 (1 ECA)	serio [b]	serio [a]	no es serio	no es serio	ninguno	⊕⊕OO BAJA	67	69	-	La media de visitas de vacunación fue de **2,53** visitas por año	DM **1,21 visitas más alto** (0,93 más alto a 1,94 más alto)

BSID-III: Bayley Scales of Infant and Toddler Development, tercera edición; IC: intervalo de confianza; DM: diferencia de medias; ECA: ensayo controlado aleatorizado; RR: riesgo relativo; DE: desviación estándar; DEM: desviación estándar de la media

Explicaciones:

a. Se disminuyó en un nivel: heterogeneidad (solo 1 estudio, por lo que no se puede evaluar la heterogeneidad).
b. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (aleatorización, ocultación de la asignación no clara, cegamiento de los evaluadores no claro).
c. Se disminuyó en un nivel: imprecisión (tamaño de muestra pequeño, es decir, no se alcanzó el tamaño de información óptimo [es decir, el número total de pacientes incluidos es menor que el número de pacientes generado por un cálculo de tamaño de muestra convencional para un único ensayo con poder estadístico adecuado).
d. Se disminuyó en un nivel: riesgo de sesgo (falta de ajuste por confusión).

ANEXO 8. Tablas EtD

PREGUNTA 1.1: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estrategia canguro para los recién nacidos prematuros o de bajo peso, desde el nacimiento comparada con la atención neonatal convencional?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	El Ministerio de Salud de El Salvador reportó en el informe "Situación de salud en la niñez en el periodo de enero 2021 a diciembre 2022" un total de 5898 nacimientos prematuros vivos con un índice de prematurez de 8,57 para el año 2021 y de 8,08 para el año 2022. Para el mismo período (2021-2022), se registró un total de 7249 recién nacidos vivos de bajo peso con un índice de 10,02 para el año 2021 y 9,93 para el año 2022 (9). La atención neonatal convencional de los recién nacidos es costosa y requiere de personal altamente calificado y de apoyo logístico permanente. El MMC se ha propuesto como una alternativa a la atención neonatal convencional de los recién nacidos, siendo su principal componente el contacto piel a piel entre la madre y el recién nacido. Los otros dos componentes son la lactancia frecuente y exclusiva o casi exclusiva, e intentar el alta hospitalaria temprana(88).	El grupo desarrollador refiere que implementar la estrategia canguro ha sido importante para las familias, ya que también se fortalece el vínculo madre-padre e hijo, además, crea conciencia en realizar los cuidados de los bebes de parte de la familia, ayuda a identificar signos de alarmas y promueve la lactancia materna exclusiva.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● **Grande** ○ Varía ○ No sé	Beneficios en la disminución de la mortalidad RR 0,68, de infecciones graves o sepsis RR 0,85, de hipotermia RR 0,32, mayor aumento de peso DM 4,08 y de la lactancia materna RR 1,48 (15).	Los panelistas refieren que aplicar la estrategia madre canguro es de beneficio en la salud tanto física como emocional de los recién nacidos y sus familias, además, ayuda a desarrollar una mejor percepción de estímulos auditivos, visuales y táctiles
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No hay evidencia de daños.	

CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ● **Alta** ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: alta ⊕⊕⊕⊕**	
VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ● **Sin incertidumbre o variabilidad importante**	Una revisión sistemática sobre el contacto piel a piel entre padres e hijos y regulación del estrés describió una reducción del estrés de las madres por el contacto directo con sus bebés, adaptación al entorno de la UCIN, una mejor comunicación con los equipos médicos y un control más cercanos con sus hijos durante el método canguro(19). Otra revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que es importante para los cuidadores una participación activa en este rol, conocer cómo hacerle frente al cuidado de sus hijos en casa después del alta, como mantener el contacto con sus bebés abrazarlos y tocarlos; recibir apoyo emocional y que puedan ser cubiertas las necesidades de información y apoyo por parte del personal de salud(20).	La madre del recién nacido prematuro describe que aplicar el método es de importancia para favorecer la unión de RN y sus familias, además que da más tranquilidad tener un contacto físico directo con su hijo siendo visible el beneficio en la recuperación y ganancia del peso. El grupo desarrollador refiere que las madres que están en la estrategia canguro son más sensibles en cuanto al cuidado y a la atención que se le brinda por medio del personal de salud.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Una revisión sistemática informa que no se registraron daños cuando se comparó el método canguro con el cuidado convencional (15).	Los panelistas refieren que el MMC es beneficioso para los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, ya que se ha demostrado que con solo el contacto piel a piel ayuda a su pronta recuperación a pesar de que en algunos casos este contraindicada la vía oral.

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ● **Varía** ○ No sé	El método canguro se puede implementar en el hogar y en todos los niveles de atención del recién nacido (primario, secundario y terciario), los servicios de salud deben garantizar la participación de la familia en el cuidado de su bebé prematuro o de bajo peso al nacer, independientemente de la condición clínica del bebé. Esto requiere una estrecha colaboración entre las familias y los proveedores de atención al recién nacido y la maternidad. Los establecimientos de salud deben garantizar que las familias tengan acceso a camas, alimentos, baños e instalaciones sanitarias durante la estadía del bebé en el hospital (22).	El grupo desarrollador de la guía expresa que en algunos hospitales a donde se atienden recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer han implementado albergues para el descanso de las familias, pero esto varia de un establecimiento a otro.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ● **Probablemente aumentado** ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que pudiera existir inequidad debido a que no todos los establecimientos de salud que atienden a estos pacientes cuentan con la capacidad instalada para permitir la participación de las familias a tiempo completo ya sea porque no poseen espacios adecuados para el descanso o cuidados personales del cuidador y/o infraestructura de los servicios de neonatología suficientes.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales de la salud aceptan la recomendación, ya que tanto la evidencia como en su práctica diaria cuando la estrategia es aplicada observan beneficios claros para los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que la intervención se está desarrollando actualmente en las neonatologías que atienden bebés prematuros o de bajo peso. Sin embargo, reconocen que existen limitantes en infraestructura, insumos y recurso humano que deben mejorar para que la participación de la familia no se vea limitada, además, requiere de la capacitación continua del profesional y asesoría o consejería para las familias.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	**Grande**		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	**Alta**			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	**Sin incertidumbre o variabilidad importante**			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	**Probablemente aumentado**	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 1.2: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la estrategia canguro en las primeras 24 horas del nacimiento versus después de las 24 horas del nacimiento, en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Desde el año 2015, la OMS recomendó que se administrara la estrategia canguro a los bebés hospitalizados de menos de 2,0 kg tan pronto como se encuentre clínicamente estable(89).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● **Grande** ○ Varía ○ No sé	Se muestran grandes beneficios en la disminución de la mortalidad RR 0,78, de la hipotermia RR 0,74, de la sepsis RR 0,85; y aumento del peso DM 2,2 (15).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No hay evidencia de daños.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ○ Moderada ● **Alta** ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: alta** ⊕⊕⊕⊕	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ● **Sin incertidumbre o variabilidad importante**	Una RS relacionada a las barreras y facilitadores de la adopción del método madre canguro en el sistema de salud (perspectivas de los cuidadores) donde se exploraron cuatro temas en torno a la interacción entre las familias y la intervención del método canguro: aceptación y vinculación, apoyo social, tiempo suficiente para realizarlo y preocupaciones médicas sobre la salud de la madre o del recién nacido informó que se identificaron barreras sobre la adopción de método canguro por parte de los cuidadores que incluyeron la adherencia a las prácticas tradicionales de recién nacidos, el estigma en torno a tener un bebé prematuro y los roles de género con respecto al cuidado de los niños. Los esfuerzos para extender e integrar el método canguro en los sistemas de salud deben reducir las barreras para promover la aceptación de la intervención por parte de los cuidadores(23). Otra síntesis de estudios cualitativos sobre las experiencias de los padres al brindar cuidado piel con piel al recién nacido sugirió que este método proporcionó a los padres, principalmente las madres, sensación de tranquilidad sabiendo que es beneficioso para su bebé y los ayudaba a establecer un vínculo con ellos. Además, que, aunque experimentaron un entorno de apoyo que facilitó el contacto piel con piel, a veces se sintieron expuestos, ya que ser padres en estas circunstancias específicas esta influenciada por factores externos como familias, amigos, la comunidad y la sociedad(24).	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Una revisión sistemática informa que no se registraron daños cuando se comparó el método canguro con el cuidado convencional(15).	

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ● **Costos moderados** ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	Los establecimientos deben contar con toda la infraestructura, equipos y suministros que tienen las UCIN para bebés y, además, garantizar a las familias espacios cómodos para permanecer al cuidado de sus recién nacidos, por ejemplo, camas y sillas reclinables(89).	Los panelistas exponen que no todas las instituciones del SINS cuentan con espacios adecuados para el descanso de la madre o cuidador y los servicios donde están los RN prematuros limitan la permanencia de estos.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ● **Probablemente aumentado** ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	El método canguro se puede implementar en el hogar y en todos los niveles de atención del recién nacido (primario, secundario y terciario) (28). Los estudios realizados en centros de salud han demostrado que el MMC se puede proveer a bebés pequeños, durante más de 8 horas por día, y que se puede iniciar inmediatamente después del nacimiento, independientemente de la estabilidad clínica (25), (26), (27), (28). Estos estudios se realizaron en comunidades pobres, remotas y urbanas en entornos "pragmáticos del mundo real"(29), (30).	Las pacientes refieren que desde que ellas tuvieron a sus bebés a la actualidad, han notado un cambio con respecto al acercamiento del equipo de salud con la familia y de los arreglos a la infraestructura de los establecimientos, a pesar de que cuando tuvieron a sus RN prematuros, no se tenían muchas de las comodidades que ahora se están implementando, les parece bien, para que la brecha se vaya reduciendo por el bien de los bebés prematuros y sus familias.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los panelistas expresan que la intervención ya está siendo implementada por lo que su aceptación es amplia dentro del sistema de salud mostrando grandes beneficios para los recién nacidos y su familia.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que actualmente ya se está implementando la estrategia en todo el SNIS, pero faltan cambios en algunos establecimientos, sobre todo de infraestructura para brindar al recién nacido prematuro o de bajo peso al nacer y sus familias mayor comodidad. El panel expresa la importancia de sustentar mediante la evidencia la intervención del inicio temprano del método canguro y que sea considerado que cuando la madre no pueda realizar este contacto, se incluya la participación del padre o algún otro familiar o persona que ellos decidan para que no se limite el beneficio.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	**Grande**		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	Moderada	**Alta**			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	**Sin incertidumbre o variabilidad importante**			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	**Probablemente aumentado**	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé

PREGUNTA 2: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de fórmula infantil comparada con la leche materna, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad en recién nacidos prematuro o de bajo peso al nacer?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	La fórmula infantil se puede manipular para que contengan cantidades más altas de nutrientes importantes (como proteínas) que la propia leche materna. Sin embargo, estas no contienen los anticuerpos, inmunomoduladores y cebadores presentes en la leche humana que protegen el tracto gastrointestinal inmaduro de los bebés prematuros o con bajo peso al nacer(89). La OMS recomendó en el año 2011 la administración de leche materna a todos los bebés prematuros o con bajo peso al nacer. Esta confiere importantes ventajas inmunitarias y nutricionales a los lactantes prematuros o con bajo peso al nacer(89).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Se informa poco o ningún efecto del uso de fórmula infantil sobre la mortalidad OR 1,26, aumento de peso DM 0,03 y de la capacidad cognitiva del neurodesarrollo DM -1,30 (33).	Los profesionales de la salud apoyan los esfuerzos que se están haciendo como país para mejorar la lactancia materna sobre todo en los recién nacidos pretérmino o de bajo peso que son más vulnerables.
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Reporte de mayor número de ECN OR 2,99 (1,75-5,11) y aumento de infecciones OR 1,52 (0,98 -2,37) (37). Un estudio de casos y controles publicado en Alerta, Revista científica del Instituto Nacional de Salud de El Salvador año 2020, reportó que la alimentación con sucedáneos de leche materna en prematuros hasta los 6 meses de edad corregida implico un riesgo de presentar resfriado común 2 veces mayor (OR = 2,4, 1,2 – 5) y de neumonía 4 veces mayor (OR = 4,1, 1,5 – 11,1) (34).	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Una revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que es importante para los cuidadores una participación activa en este rol, conocer como apoyar en la atención para hacer frente en casa después del alta como mantener el contacto con sus bebés abrazarlos y tocarlos; recibir apoyo emocional y que puedan ser cubiertas las necesidades de información y apoyo por parte del personal de salud sobre cómo cuidarlos y amamantarlos de una forma correcta (20). Dos revisiones cualitativas sobre opiniones de los padres sobre el cuidado de sus bebés muy prematuros en unidades de cuidados intensivos neonatales registran que apoyar al vínculo que se genera durante la lactancia materna es particularmente importante, ya que tiene consecuencias a largo plazo para la relación padre-hijo y el desarrollo del bebé, también resaltan la importancia de apoyar a las madres para extraer la leche y amamantar, e indican lo difícil que esto puede ser para algunas mujeres y sus parejas. La mayoría de los padres mencionaron las relaciones interpersonales con el personal como uno de los factores más importantes para reducir su ansiedad y estrés en los centros de atención donde deben acudir para estar con sus bebés. Los padres quieren participar en el cuidado del bebé percibiendo temor por la nueva experiencia, sin embargo, saben que el proceso para alimentarlos exige que también lo realicen en horarios nocturnos (36), (37). Otros estudios informan sobre las dificultades que presentan las madres para proporcionar su leche cuando ella y su bebé regresan a casa del hospital, incluidas las dificultades para equilibrar los compromisos laborales, la licencia de maternidad, la alimentación nocturna y el apoyo de la pareja por lo que muchas veces valoran contar con una fórmula en casa (20).	Un representante de los pacientes refiere que apoya la lactancia, y que tuvo la experiencia de darla a su bebé utilizando extractor y posterior biberón, reconociendo sus beneficios, ya que no tuvo ingresos posteriores, además menciona que se deben hacer esfuerzos para que los recién nacidos prematuros la reciban.

BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ● **Favorece la comparación** ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé	Los efectos indeseables superan los efectos deseables (33).	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ● **Grandes costos** ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	Un Análisis sobre las Ventajas y Contribuciones Económicas de la Lactancia Materna 2022 establece que los ahorros familiares se valoran en $93,4 millones anuales, podría ahorrarse hasta $151 millones anuales si la práctica de LME se expandiera. Considerando los ahorros familiares, la contribución de la LM, equivale a dar 25 584 empleos formales con salario mínimo en el sector comercio durante un año. Estas contribuciones también pueden estimarse como el costo de aproximado de 460 918 canastas básicas urbanas o 644 236 canastas básicas rurales. Los ahorros sociales estimados rondan los $96,9 millones, de los cuales $93,4 millones corresponden a los ahorros familiares con una prevalencia de lactancia materna de 46,7 % y una mediana de la duración de la lactancia de 2,2 meses (35). Este estudio también describe que la lactancia materna es la estrategia costo-efectiva más importante para la prevención de la mortalidad infantil y asegura una nutrición adecuada durante los primeros 1000 días de vida. El PIB de El Salvador para el año 2020 fue de 24 563,02 millones de dólares, señalando que el ahorro social anual estimado fue de 96,9 millones, mostraría hasta un 0,39 % del PIB y un 4,98 % del gasto nacional en salud relacionado a la práctica de la lactancia materna(35).	Los profesionales expresan que la intervención planteada implica un gasto en las familias el cual puede verse aumentado dado el riesgo de complicaciones que puede presentar el recién nacido y consecuentemente un incremento de los gastos sanitarios.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		No existe inequidad, ya que la intervención planteada no se está recomendando.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ● **No** ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los profesionales de salud concuerdan en que es evidente el riesgo de exposición a la ECN que presentan los bebés con la aplicación de la intervención prefiriendo la lactancia materna exclusiva por sus beneficios. Reconocen que esta recomendación será aceptada por el resto de las profesionales.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ● **No** ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los expertos expresan que dado el balance riesgo-beneficio, favoreció la comparación por lo que no se recomienda la intervención planteada.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	**Favorece la comparación**	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	Favorece la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	**Grandes costos**	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	**Reducido**	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	**No**	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	**No**	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

PREGUNTA 3: ¿Cuál es la eficacia y la seguridad del uso de fórmula infantil comparada con la leche humana donada, desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad en recién nacidos prematura o de bajo peso al nacer?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Cuando la leche de la madre no está disponible, los bebés prematuros o de bajo peso al nacer deben recibir otras leches. La leche humana donada se proporciona a través de bancos de leche humana (es decir, lugares donde se recolecta, trata y/o distribuye la leche humana) (89). La leche de donante tiene diferencias en la composición inmune a la leche de la propia madre, pero es suficiente para prevenir la enterocolitis necrotizante. Los bancos de leche humana también suelen pasteurizar la leche para eliminar los organismos infecciosos, lo que altera aún más los componentes de la leche. Las pautas de alimentación de BPN de OMS en 2011 recomendaron alimentar con leche humana donada en lugar de fórmula infantil a los bebés prematuros o de BPN que no pueden alimentarse con la propia leche de la madre (89).	El grupo desarrollador refiere que cuando no haya leche humana de la propia madre, la leche humana del donante se debe administrar a los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, según sus requerimientos (calostro, leche Intermedia y/o leche madura).
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS(41) reporta evidencia de pequeños beneficios del uso de fórmula infantil en lugar de leche humana donada en mayor aumento de peso en el hospital DM 2,51 g/kg por día; IC 95 % (1,93 a 3,08), longitud DM 1,21 mm/semana; IC 95 % (0,77 a 1,65) y circunferencia de la cabeza DM 0,85 mm/semana; IC 95 % (0,47 a 1,23).	El grupo desarrollador de la guía reconoce el beneficio que la leche humana donada tiene en comparación con la formula, ya que muchas veces la madre puede estar con dificultades de salud que no le permiten dar lactancia materna; en el país ya están implementando y funcionando los bancos de leche humana en algunos establecimientos, para ofrecer esta alternativa a las familias de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer.
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS(41) informó de evidencia de daños moderados por el uso de fórmula infantil en lugar de leche humana donada con respecto a mayor enterocolitis necrotizante RR 1,87; IC 95 % (1,23-2,85) e intolerancia alimentaria(RR 4,92; IC 95 % (1,17 -20,70).	

CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕○	
VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). Otros estudios informan sobre los facilitadores y las barreras para donar y recibir leche humana de donante(42), (43), (44), (45). Estos registran aspectos sobre las preferencias por recibir leche humana en lugar de artificial, preocupaciones sobre el efecto de la pasteurización y el transporte, y preocupaciones de que el suministro de leche materna de la propia madre reducirá(42), (43), (44), (45).	El grupo desarrollador refiere que se le debe de informar a los familiares de los bebes del proceso que tiene la leche humana donada (pasteurización) para que no tengan dudas, ya que es seguro en la alimentación de los bebes.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ● **Favorece la comparación** ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé	La evidencia descrita muestra daños en desenlaces críticos evaluados (enterocolitis necrotizante e intolerancia a la vía oral) por el empleo de fórmula infantil comparada con leche humana donada. Además, se evidenció un poco o ningún efecto en la mortalidad y la discapacidad del desarrollo neurológico a los 18 meses de edad. Los panelistas expresan que los beneficios de las intervenciones evaluadas (formulas infantiles) no superan los riesgos. (41).	

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ● **Costos moderados** ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	La provisión de leche humana donada requiere acceso a un banco de leche humana donde la leche pueda ser analizada, pasteurizada y transportada de manera segura. Se necesita infraestructura, equipo y suministros para la evaluación de donantes (detección, consentimiento informado, pruebas serológicas), extracción de leche, manipulación, almacenamiento, transporte, pruebas previas a la pasteurización, pruebas de pasteurización y posteriores a la pasteurización. También se necesitan suministros para una alimentación segura con taza y sonda gástrica(89).	El grupo desarrollador expresa que en el país solo está disponible el banco de leche en el Hospital de Maternidad, San Miguel y Santa Ana, pero no en los demás hospitales ,incluyendo el ISSS.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ● **Varía** ○ No sé	Un censo de bancos de leche de una revisión sistemática de la literatura reportó 572 bancos de leche a nivel mundial en 60 países, la mayoría en países de ingresos altos (42). Es bien sabido que se necesitan instalaciones de bancos de leche seguras y asequibles para el suministro de leche humana donada. Sin embargo, los recursos básicos para la alimentación con leche de donante (es decir, reclutamiento de donantes, evaluación de donantes [detección, consentimiento informado, pruebas serológicas], extracción de leche, manipulación, almacenamiento, transporte, pruebas previas a la pasteurización, pruebas posteriores a la pasteurización) están menos disponibles en países de bajos y medianos ingresos, especialmente en ciudades y pueblos más pequeños. El uso de leche de donante varía ampliamente dentro y entre países y está influenciado por las prácticas culturales, el acceso, los costos, la conciencia, las políticas de apoyo y los recursos (89).	
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ No sé		Los profesionales refieren que solo si el recién nacido no puede recibir lactancia materna de su propia madre, se tiene la opción de leche donada que en base a la evidencia se demostró que tiene más beneficio en comparación a la leche de formula.

FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ No sé		El grupo desarrollador refiere que los bancos de leche humana deberían estar disponibles en todos los establecimientos a donde se atienden recién nacido prematuro o de bajo peso al nacer.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	**Favorece la comparación**	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	Favorece la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	**Costos moderados**	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	**Varía**	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		**Varía**	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		**Varía**	No sé

PREGUNTA 4: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de la leche humana con fortificante multicomponente (de origen humano o no humano) comparado con leche humana sin fortificante multicomponente, en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Los fortificantes de múltiples componentes disponibles para la alimentación con leche humana infantil están basados en proteínas humanas o animales (a menudo leche de vaca) además carbohidratos, grasas, proteínas, multivitaminas, hierro, zinc, calcio y fósforo en cantidades variables, las cuales pueden ser suministradas en forma líquida o en polvo y mezclarla con leche humana propia o de donante siendo recomendada por OMS desde el 2011 por beneficios en el crecimiento de estos recién nacidos prematuros o de muy bajo peso al nacer(89).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS (46) muestra pequeños beneficios en el aumento del peso DM 1,76; IC 95 % (1,30 a 2,22 g/kg/d), la longitud DM 0,11 cm/semana, IC 95 %: (0,08 a 0,15) y la circunferencia de la cabeza DM 0,06 cm/semana, IC 95 %: (0,03 - 0,08).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● **No sé**	Una RS (46) un aumento en la mortalidad por todas las causas RR 2,33; IC 95 % (0,16 - 34,76) y un aumento de la enterocolitis necrosante RR 1,37; IC 95 %: (0,72- 2,63) al alta hospitalaria.	El grupo desarrollador de la guía refiere que no hay disponibilidad de fortificantes en las instituciones ni en el mercado local por lo que no han visto directamente los efectos de este en la población de recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer.
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia baja ⊕⊕◯◯ a moderada ⊕⊕⊕◯** **Certeza moderada:** perímetro cefálico. **Certeza baja:** aumento de peso, aumento en la longitud, enterocolitis necrosante al alta hospitalaria.	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). En las búsquedas realizadas no se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran los alimentos enriquecidos en lugar de los no enriquecidos para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer, o encuentran los alimentos enriquecidos más o menos aceptables que los no enriquecidos(89).	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	La evidencia descrita muestra beneficios del uso de fortificante multicomponente en desenlaces relacionados con el aumento de peso, longitud y la medición del perímetro cefálico en lactantes muy prematuros o muy bajo peso al nacer, pero con una evidencia incierta sobre la mortalidad y la enterocolitis necrotizante, además, de poco o ningún efecto sobre la discapacidad en el neurodesarrollo (46).	Los panelistas expresan que los beneficios de la intervención evaluada (leche humana con fortificante multicomponente) superan los riesgos en la población descrita.
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ● **Costos moderado**s ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	El fortificante debe ser estándar de varios componentes especialmente formulado para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer aprobado a nivel nacional. Son requeridas instalaciones para la extracción de leche materna, así como para la preparación segura de fortificantes en la leche materna extraída y suministros para la alimentación con taza o sonda gástrica(89).	Una de las panelistas refiere que los fortificantes deben ser considerados para su adquisición a pesar de los costos para los hospitales, ya que son de beneficio para los recién nacidos pretérmino muy prematuros y de muy bajo peso al nacer, pero también se debe tomar en cuenta que se requiere capacitación al personal para suministrarlas, áreas especiales y estériles, además de una evaluación de tecnología sanitaria y tener acceso en el país para su compra.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ● **Aumentado** ○ Varía ○ No sé	No hubo pruebas específicas sobre la equidad de proporcionar un fortificante multicomponente para los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer (89).	Un representante del ISSS refiere que lo ha utilizado, a pesar de que no está disponible en su institución algunos padres de recién nacidos prematuros lo han comprado y han visto los beneficios en cuanto al crecimiento de sus hijos. Es probable que haya un aumento en la inequidad debido a que sólo las familias con la capacidad adquisitiva pueden comprarlo.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los panelistas refieren que la recomendación es aceptable por los trabajadores de salud.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ No sé		Los fortificantes en el país aún no están disponibles por lo que se debe analizar los costos-beneficios de esta intervención para poder realizar una evaluación de tecnología sanitaria sobre factibilidad de su adquisición como país para esta población en especial. Además, se requiere que el personal de salud cuente con espacios adecuados para su manipulación y de la capacitación del personal sanitario que brinda la atención de los pacientes.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	**No sé**
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	**Costos moderados**	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	**Aumentado**	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		**Varía**	No sé

1.

PREGUNTA 5: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de fórmula enriquecida con nutrientes (o fórmula para prematuros) comparado con fórmula no enriquecida con nutrientes (o fórmula a término) para prematuros desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Los bebés prematuros o con bajo peso al nacer deben recibir lactancia materna en los primeros seis meses después del nacimiento; sin embargo, al no estar disponible ni la leche donada se puede utilizar fórmula infantil fortificada para bebés prematuros(89). Estudios describen que alimentar a los bebés prematuros con fórmula enriquecida con nutrientes (o fórmula para prematuros) en lugar de fórmula desarrollada para bebés a término (también llamada fórmula a término o fórmula no enriquecida con nutrientes) podría generar un incremento de nutrientes mejorando el crecimiento y resultados del desarrollo neurológico. La fórmula para prematuros suele tener un contenido energético y proteico superior a 72 kcal/100 mL y a 1,7 g/ 100 mL respectivamente(89).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS (47) reportó evidencia de pequeños beneficios en el aumento de peso DM 2,43 g/kg/d, IC 95 %: (1,60 - 3,26), circunferencia de la cabeza DM 1,04 mm/semana, IC 95 % (0,18 - 1,89), neurodesarrollo DM 2,81; IC 95 % (-1,44 - 7,06).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Poco o ningún efecto sobre la mortalidad RR 1,12, IC 95 % (0,65 - 1,93) y la enterocolitis necrosante RR 0,72, IC 95 % (0,41 - 1,25) (47).	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ● **Sin incertidumbre o variabilidad importante**	Una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran la fórmula para prematuros en lugar de la fórmula para bebés prematuros o de bajo peso al nacer, o si consideran que la fórmula para prematuros es más o menos aceptable que la fórmula para bebés a término.	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ● **Probablemente favorezca la intervención** ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé	La evidencia muestra pequeños beneficios en una población definida de muy prematuros y muy bajo peso al nacer en el aumento de peso, perímetro cefálico y neurodesarrollo. Los desenlaces indeseables no tuvieron efectos significativos en los recién nacidos evaluados(89)	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ● **Costos moderados** ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	Debe ser una fórmula estándar y especialmente para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer aprobada a nivel nacional. Se necesitan instalaciones para la reconstitución segura de la fórmula para prematuros, suministros para la alimentación con taza o sonda gástrica, así como personal capacitado que brinda la atención(89)	

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ● **Varía** ○ No sé	No hubo pruebas específicas sobre la equidad de proporcionar fórmula para prematuros a lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.	
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé		El grupo desarrollador de la guía refiere que, al no tener disponibilidad de leche materna, ni leche de donante humana o por alguna patología particular propia del recién nacido, se debe hacer uso de la leche enriquecida para prematuro para poder dar los requerimientos nutritivos necesarios al recién nacido prematuro o de bajo peso al nacer.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ No sé	No hubo pruebas específicas sobre la factibilidad de proporcionar fórmula para prematuros a lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.	Los profesionales expresan que es factible implementar la recomendación para los clínicos al conocer el beneficio que estos preparados brindan a los recién nacidos muy prematuros y con muy bajo peso , sin embargo, se debe garantizar un espacio adecuado para la preparación en las mejores condiciones y establecer vigilancia verificando la tolerancia de las mismas. Reconocen que estará limitada a la no disponibilidad de la lactancia materna y de leche humana donada por lo que es responsabilidad del proveedor del cuidado informar a los padres sobre la decisión de utilizarlas.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	**Sin incertidumbre o variabilidad importante**			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	**Probablemente favorezca la intervención**	Favorece la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	**Costos moderados**	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	**Varía**	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		**Varía**	No sé

PREGUNTA 6: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de realizar la escisión con asa versus la conización con bisturí frío en mujeres de la población general con adenocarcinoma in situ incluyendo las mujeres que viven con VIH?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	La alimentación del lactante y del niño pequeño es fundamental para mejorar la supervivencia infantil y fomentar un crecimiento y desarrollo saludables. Los primeros dos años de la vida del niño son especialmente importantes, puesto que la nutrición óptima durante este periodo reduce la morbilidad y la mortalidad, así como el riesgo de enfermedades crónicas, y mejora el desarrollo general(90). Estudios describen sobre debates relacionados al inicio de la alimentación de estos bebés y riesgos de ECN, así como de prácticas culturales en mujeres de algunas comunidades de desechar el calostro, el dolor, la incomodidad después del parto, y la preocupación por la madurez del desarrollo del bebé, incluida la incapacidad del bebé para digerir la leche que pueden retrasar el inicio de la alimentación(89).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS evidencia de beneficios moderados en los resultados obtenidos en el último seguimiento (alta o 28 días) disminución de la duración de los días de hospitalización DM 3,2 días, mortalidad RR 0,69 (0,48 – 0,99) y hemorragia intraventricular RR 0,48 (0,18 – 1,25) (48).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Según la RS, el estudio mostró poco o ningún efecto sobre sepsis, intolerancia alimentaria y enterocolitis necrotizante (48).	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	La revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). Otros estudios reportan hallazgos relacionados con las barreras, los facilitadores, las preferencias, los valores y la aceptabilidad del inicio temprano y tardío de la alimentación enteral para lactantes prematuros o de bajo peso al nacer(49), (50). El retraso en el inicio de la alimentación incluye diversos causales entre los que se pueden mencionar las prácticas culturales de desechar el calostro, dolor e incomodidad después del parto y preocupación por la madurez del desarrollo del bebé, incluida la incapacidad del bebé para digerir la leche. Aspectos importantes a incluir para promover el inicio temprano incluyen la importancia de brindar atención al bebé lo antes posible y las preocupaciones sobre el uso de vías intravenosas, agua dextrosa, nutrición parenteral total y la falta de otro apoyo nutricional(49), (50).	Las madres en el panel valoran que sus hijos sean alimentados de manera temprana, consideran que los ayuda a mejorar la condición de salud y prevenir complicaciones por la inmadurez de los órganos. Expresan que el poder brindarle alimentación temprana les permitió evidenciar los avances en las condiciones de salud.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Se evidencia beneficios moderados con el inicio de la alimentación temprana comparada con la tardía con una disminución en desenlaces críticos como mortalidad, lactancia materna y hemorragia intraventricular con poco efecto sobre la sepsis, enterocolitis necrosante, crecimiento e intolerancia alimentaria. No hubo registro de daños.	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ● **Costos y ahorros insignificantes** ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé		Los panelistas manifiestan que todo el personal de salud debe apoyar a las madres de los prematuros y a la familia para iniciar la alimentación lo más temprano posible ejerciendo vigilancia, así como utilizando herramientas educativas que promuevan la intervención.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que la inequidad se ve reducida debido a que se promueve el inicio temprano de la alimentación enteral desde el primer día de vida (el día del nacimiento) en cualquiera de los niveles de atención de recién nacidos prematuros o bajo peso al nacer.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los panelistas expresan que la recomendación será aceptada por otros profesionales de salud y manifiestan que debe valorarse la estabilidad hemodinámica del RN.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los panelistas expresaron que la recomendación es factible aplicarla; sin embargo, el apoyo de los profesionales debe mantenerse de forma paralela para asistir a la madre en la técnica correcta y beneficios que brinda a su bebé, así como mantener la educación continua sobre el tema al personal de salud.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	**Costos y ahorros insignificantes**	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	**Reducido**	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 7: ¿Cuál es la eficacia y seguridad de la alimentación basada en las señales de los bebés prematuros o bajo peso al nacer comparada con la alimentación enteral programada?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Una de las intervenciones más importantes para mejorar el pronóstico, el crecimiento y el desarrollo de los bebés prematuros o con bajo peso al nacer son prácticas de alimentación óptimas(51).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS y metaanálisis (51) informó beneficios en la disminución en la duración de la hospitalización hasta el alta DM 1, 42 días (-5,43 – 2,59) (51).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS (51) informó una disminución de la velocidad del aumento de peso gramos por día DM 2,8 (-3,39 – -2,22) y kg por día DM 0,99 (-2,45 – 0,46) en el hospital. Disminución de la ganancia del peso al alta DM -22,21 (-130,63 – 86,21).	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No se encontró ninguna evidencia específica con relación a cuanto valoran las familias la alimentación receptiva o si su preferencia es mayor por esta que la programada en los bebés prematuros o de bajo peso al nacer; sin embargo, los bebés nacidos antes de las 34 semanas de gestación pueden alimentarse cada 2 o 3 horas. Los bebés nacidos a las 34 semanas de gestación o más pueden ser alimentados cada 3 a 4 horas o mediante alimentación reactiva. En casa no hay horarios recomendados, ya que las madres o cuidadores de estos recién nacidos pueden proveer la alimentación según sus preferencias siempre que se satisfaga la necesidad del bebé.	Las madres de RN prematuros valoran que se les capacite para poder atender las necesidades de alimentación de sus hijos.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ● **Favorece la comparación** ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé	La evidencia muestra pequeños beneficios en la alimentación receptiva (incluyen llanto, movimientos de la mano y la boca, succión y vigilia) como una disminución en los días de ingresos hospitalarios en los estudios de lactantes < 34 semanas de gestación; sin embargo, se describieron algunos eventos desfavorables como lo es la disminución en la ganancia de peso en gramos al alta y una disminución de la velocidad de aumento de peso en gramos por día y gramos por kg por día (51).	

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ● **Varía** ○ No sé	Para proveer la alimentación basada en las señales del bebé, se requiere sensibilidad y observación cuidadosa de su comportamiento para lo cual se requiere personal sanitario que vigile al bebé. Se requiere la capacitación de los proveedores de atención médica y el apoyo de las familias para que se asegure la alimentación receptiva y que satisfaga las necesidades de este(51). La administración de alimentos programados para bebés prematuros o con bajo peso al nacer varía notablemente, pero la programación de las tomas requiere recurso humano cumpla la alimentación de 2 a 3 horas con volúmenes de 80 a 200 ml/ kg por día para bebés nacidos antes de las 34 semanas de gestación (52).	Los panelistas expresan que de acuerdo con la complejidad de las instituciones así es el número de recursos disponibles para atender las necesidades de alimentación de los prematuros y brindar consejería a los padres para que apoyen a sus hijos.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ● **Probablemente aumentado** ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	No hubo pruebas específicas sobre la equidad de la alimentación programada y receptiva para los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.	Pudiera existir inequidad cuando el recurso humano es insuficiente para cumplir con la vigilancia estricta bajo la opción de alimentación receptiva basada en las señales del bebé y no se cuente además con el acompañamiento del familiar que pueda apoyar la vigilancia.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ● **No** ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los profesionales al no recomendar la intervención deciden apoyar una recomendación basada en alimentación programada porque beneficia la nutrición y ganancia de peso del recién nacido. La recomendación receptiva se recomienda en recién nacidos de término.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ● **No** ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que no es factible implementar la intervención dado a la necesidad de una vigilancia estrecha del paciente, además, que en muchas circunstancias los bebés por sus múltiples complicaciones, inmadurez y tratamientos no permite que el bebé exprese señales para ser alimentados. Además, se requiere suficiente personal para atender la demanda del número de recién nacidos que se encuentran en unidades de cuidados intensivos o especiales.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	**Favorece la comparación**	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	Favorece la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	**Probablemente aumentado**	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	**No**	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	**No**	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		Varía	No sé

PREGUNTA 8: ¿Cuál es la efectividad y seguridad de la administración de alimentación enteral por un método de avance rápido (≥30 ml/kg por día) comparado con avance lento de los alimentos enterales (< 30 ml/kg por día) en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Generalmente los recién nacidos prematuros tienen un mayor riesgo de resultados adversos para la salud, y aumenta a una edad gestacional más temprana y con un peso al nacer más bajo. La ECN aumenta de una incidencia de alrededor del 10 % en lactantes con peso al nacer inferior a 1,5 kg al 15 % en lactantes con peso al nacer inferior a 1,5 kg. a 1,0 kg (53).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS y metaanálisis reportó que las tasas de avance rápido de la alimentación de 30 ml/kg por día o más mostró beneficios en la disminución de la apnea RR 0,72 (0,47 – 1,12), disminución del tiempo para recuperar el peso al nacer DM 0,69 días (-0,44 – 2,95) y de la estancia hospitalaria con un DM 3,08 días (-4,34 – -1,81) (53).	Los especialistas perciben que el avance rápido de la alimentación favorece la ganancia de peso y la disminución de la estancia hospitalaria.
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	En el desenlace de discapacidad del neurodesarrollo a los 24 meses se informó poco o ningún efecto RR 1,12 (0,98 - 1,27) y en la intolerancia alimentaria hubo poco o ningún efecto RR 0,92 (0,77 - 1,10) (53).	Los especialistas perciben que el avance rápido de la alimentación enteral requiere utilización de sonda lo que puede aumentar el riesgo de una infección gastrointestinal si no se cuentan con medidas de asepsia, limpieza e higiene.
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕○	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ● **Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad** ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	La revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No se encontró evidencia específica acerca de si las familias valoran el avance de alimentación rápido versus lento para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si encuentran las diferentes tasas más o menos aceptables.	Las madres de los RN prematuros manifiestan que recibieron del personal de salud asesoramiento para apoyar la alimentación enteral de sus hijos.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ● **Probablemente favorezca la intervención** ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé	La evidencia describe beneficios relacionados a la apnea, disminución en la estancia hospitalaria y el tiempo para recuperar el peso al nacer. Se reportó además poco efecto en cuanto a otros resultados críticos ante la intervención como: mortalidad, ECN, sepsis o intolerancia alimentaria, siendo mayor los beneficios que los riesgos. Los estudios que incluyó la revisión sistemática se realizaron en entorno hospitalario (53).	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ● **Costos y ahorros insignificantes** ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé		Los especialistas exponen que la alimentación enteral requiere de personal capacitado, insumos médicos estériles, áreas adecuadas para preparar la alimentación, equipo de asepsia y limpieza. De igual manera, se debe capacitar y supervisar a las madres de los prematuros cuando apoyan en dar la alimentación a sus hijos.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ● **Probablemente reducido** ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	No se encontró evidencia específica sobre la viabilidad y la equidad de proporcionar un avance lento o rápido de la alimentación a los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer(89).	Según expresan los expertos la intervención esta implementada en los establecimientos de salud que atienden RN prematuros, aunque es preciso evaluar cada paciente.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Manifiestan las familias de los prematuros y el personal de salud presentes en el panel que la intervención es aceptada.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Consideran que la intervención esta implementada en los establecimientos de salud que atienden RN prematuros; sin embargo, es importante hacer una evaluación previa de las condiciones de salud de cada RN para asegurar su beneficio.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	**Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad**	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	**Probablemente favorezca la intervención**	Favorece la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	**Costos y ahorros insignificantes**	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	Reducido	**Probablemente reducido**	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 9: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del seguimiento de las mujeres que viven con VIH en períodos de 3, 5 o 10 años después de un resultado negativo con la misma prueba de detección?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	El indicador de lactancia materna exclusiva demostró una reducción de 1,4 %(21) al compararlo con la medición realizada en al año 2014 según la Encuesta Nacional de Salud del INS de 2022.	Los profesionales expresan que la prematuridad constituye un problema de salud pública, considerado como un predictor de alto riesgo de morbilidad, discapacidad y mortalidad neonatal.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS muestra disminución del porcentaje de días con diarrea DM 2,6 % (-5,2 – 0), un aumento en el porcentaje de padres que informaron que sus bebés pudieron caminar a la edad cronológica de 12 meses RR 1,47 (0,69 - 3,13) (55).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Disminución en el aumento de peso (en gramos) y del aumento de longitud entre las 16 y las 26 semanas de edad cronológica de -13 g (-143 – 117) y -0,2 cm (-0,6 - 0,2) (55)	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ● **Muy baja** ○ Baja ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: muy baja** ⨁◯◯◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ● **Sin incertidumbre o variabilidad importante**	Existen estudios que reportan las dificultades para proporcionar la propia leche materna cuando la madre y el bebé regresan a casa, incluidas las dificultades para conciliar los compromisos laborales, la licencia por maternidad, la alimentación nocturna y el apoyo del padre/pareja(20). También hay estudios que informan sobre las preocupaciones de las familias con las fórmulas infantiles, incluidas las preocupaciones sobre la composición de nutrientes, el suministro de agua, la contaminación y el costo (39), (40) . Estos estudios describen también que las familias valoran tener fórmula disponible si sus circunstancias lo exigen, como compromisos laborales, licencia de maternidad, alimentación nocturna, apoyo del padre y la pareja (39), (40).	Las madres de prematuros expresaron que la lactancia materna exclusiva brinda benéficos a sus hijos tanto físicos como emocionales, además de fortalecer el sistema inmunológico y prevenir infecciones. De igual manera, los panelistas expresaron que los RN prematuros nacen con inmadurez de sus órganos. Si se les brinda lactancia materna exclusiva, hay disminución de infecciones gastrointestinales y alergias. Además, expresan que la falta de información, conocimiento y preparación de las mujeres durante el embarazo puede incidir negativamente en no dar lactancia materna.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Evidencia de pequeños beneficios: disminución del porcentaje de días con diarrea, aumento en el desarrollo neurológico, es decir, porcentaje de bebés que pueden caminar a la edad de 12 meses. Evidencia de daños menores: disminución del aumento de peso en gramos a las 26 semanas, ya que hubo poca evidencia del efecto sobre aspectos relacionados al crecimiento y otros hitos del desarrollo neurológico como levantar la cabeza, voltearse gatear o sentarse desde una posición de acostado (55).	Manifiestan los panelistas que la lactancia materna exclusiva en los primeros 6 meses de edad brinda las concentraciones de nutrientes y agua requeridas mejorando la calidad de vida de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. Las madres de niños prematuros expresan que brindaron lactancia materna a sus hijos evidenciando menos infecciones que otros niños que no recibieron lactancia materna exclusiva.

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ● **Grandes ahorros** ○ Varía ○ No sé	Un Análisis sobre las Ventajas y Contribuciones Económicas de la Lactancia Materna 2022 establece que los ahorros familiares se valoran en $93,4 millones anuales. Podría ahorrarse hasta $151 millones anuales si la práctica de LME se expandiera. Considerando los ahorros familiares, la contribución de la LM, equivale a dar 25 584 empleos formales con salario mínimo en el sector comercio durante un año. Estas contribuciones también pueden estimarse como el costo de aproximado de 460 918 canastas básicas urbanas o 644 236 canastas básicas rurales. Los ahorros sociales estimados rondan los $96,9 millones, de los cuales $93,4 millones corresponden a los ahorros familiares con una prevalencia de lactancia materna de 46,7 % y una mediana de la duración de la lactancia de 2,2 meses(35). Con la Ley amor convertida en alimento para el fomento, protección y apoyo a la lactancia materna se establece priorizar el inicio temprano de la lactancia materna como parte de la atención neonatal esencial, sobre el resto de las atenciones o acciones, siempre que la salud de ambos lo permitan, además, favorecer la práctica de la lactancia materna sin interrupciones así como el ingreso irrestricto de la madre a las áreas de internación neonatal. Promueve la educación, orientación, asesoría, asistencia y seguimiento que faciliten oportunamente la continuidad de la lactancia materna (60).	Informan los panelistas que los profesionales que atienden a las embarazadas necesitan capacitaciones constantes para contar con herramientas que permitan dar consejería sobre la lactancia materna durante las consultas e incluir a la familia para que brinden apoyo posterior al parto.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que no existe inequidad, ya que es una práctica libre aceptada tanto por las madres como por los profesionales de salud.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los especialistas expresan que la lactancia materna exclusiva es el alimento de primer escoge para los RN prematuros debido a su contenido y que es promovida y fomentada en los establecimientos de salud que cuenta con legislación.

FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Los bancos de le leche humana tienen la función de proveer de leche humana pasteurizada a recién nacidos en condiciones especiales, principalmente a aquellos prematuros o con bajo peso al nacer que, por su condición no pueden recibir lactancia materna directamente de su propia madre (56).	Los panelistas manifiestan que actualmente es promovida esta intervención y que en los hospitales del SNIS emplean estrategias para que todas madres brinden lactancia materna exclusiva inmediatamente posterior al parto.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**Muy baja**	Baja	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	**Sin incertidumbre o variabilidad importante**			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	**Grandes ahorros**	Varía	No sé
EQUIDAD	**Reducido**	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 10: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementos de hierro en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	La deficiencia de hierro en los recién nacidos se asocia con alteraciones en el crecimiento y desarrollo. Debido a las bajas reservas de hierro que tiene la leche humana, que no cumple con los requerimientos nutricionales de los bebes prematuros y bajo peso al nacer, por lo que la OMS recomienda recibir suplementos de hierro de 2 a 4 mg/kg por día a partir de las dos semanas y hasta los seis meses de edad (89).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS reporta una disminución de la anemia en el último seguimiento (26 semanas) RR 0,25 (0,10 - 0,62)) con respecto a la longitud en el ultimo seguimiento (8, 26 y 183 semanas) aumentó con DM 0,69 (0,01 - 1,37) (62).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Se informó poco o ningún efecto sobre el riesgo de infección en el último seguimiento (4,8 y 9 semanas) RR 0,98, (0,56 - 1,73), poco o ningún efecto sobre la enterocolitis necrotizante a los 4, 8 y 9 semanas del último seguimiento RR 1,47 (0,68 - 3,20), poco a ningún efecto sobre la intolerancia a la alimentación enteral al hierro a las 8 semanas RR 1,05 (0,49 - 2,27) (62).	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ● **Sin incertidumbre o variabilidad importante**	Una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No hubo evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de hierro para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.	Los profesionales y madres de los RN prematuros valoran que se suministre suplementos de hierro a sus bebés, ya que les ayuda a prevenir la anemia.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Los beneficios registrados reflejan una disminución de la anemia y de la longitud siendo pocos los efectos sobre la sepsis, ECN, peso y neurodesarrollo. No se registraron daños.	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ● **Costos y ahorros insignificantes** ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que el implementar la intervención requiere la disponibilidad del suplemento, así como goteros o jeringas para administrarlo a los bebés en los establecimientos y en el hogar. Actualmente se cuenta con sulfato ferroso 125 mg/mL.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que este suplemento está disponible en los establecimientos del SNIS por lo que no se produce inequidad en el empleo de este.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Tanto los profesionales de la salud como la familia de los recién nacidos prematuros aceptan la recomendación.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		La recomendación es factible, ya que en las instituciones de salud cuentan con frascos de hierro elemental; sin embargo, reconocen que la familia necesita información precisa sobre la dosis y la forma de administrar el suplemento cundo.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	**Sin incertidumbre o variabilidad importante**			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	**Costos y ahorros insignificantes**	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	**Reducido**	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 11: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementos de zinc en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	En el nacimiento de bebés prematuros se pierde la transferencia de muchos nutrientes importantes de la madre a través del cordón umbilical, que normalmente se produciría en las últimas semanas del embarazo por lo que sus reservas de zinc son bajas. El zinc es un oligoelemento que necesitan los recién nacidos para crecer bien y combatir las infecciones. La deficiencia de este elemento se asocia con disfunción en los sistemas epidérmico, gastrointestinal, nervioso central, inmunológico, esquelético y reproductivo(89). Es posible que la leche humana no pueda satisfacer los requisitos nutricionales de los bebés prematuros o de bajo peso al nacer debido a sus bajas reservas de zinc por lo que agregar zinc adicional a la leche de los recién nacidos prematuros podría hacer que crezcan, se desarrollen mejor y enfermen menos de las complicaciones que suelen afectarlos(91).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	RS (63) reporto una disminución de las muertes una disminución en las muertes infantiles con una mediana de duración del seguimiento de 26 (14 - 152) semanas RR 0,73 (0,46 - 1,16) de igual manera, en un análisis de sensibilidad, reducción de la mortalidad por todas las causas RR 0,68 (0,43 - 1,09), disminución de la hospitalización RR 0,70 (0,24 - 2,00). La diferencia media en la duración de la hospitalización fue de 3,49 días (-7,11 - 14,08), disminución de la diarrea (N° de eventos) en el último seguimiento (mediana de 26 [RIC 20,1–52,1] semanas) RR 0,81 (0,68 - 0,97), aumento en el peso en el último seguimiento (20 a 52 semanas) de 378,6 g en el peso (275,26 - 481,88), aumento en la longitud (en centímetros) en el seguimiento de 2,9 centímetros de longitud (1,53 - 4,31) y aumento del crecimiento de la cabeza (en centímetros) en el seguimiento más reciente mediana de 20 [RIC 13–24] semanas DM 0,56 (0,23 - 0,90). En cuanto al neurodesarrollo sugiere una disminución en las puntuaciones del MDI (BSID-II) en el último seguimiento (52 semanas) DM -4,18 (-1,85 - -6,51) (63).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Hay evidencia incierta sobre daños, se informa puntajes de desarrollo mental disminuido DM 4,18 (-6,51 - -1,85) y poco o ningún efecto sobre sepsis RR 1,12 (0,62 – 2,02) (63).	

CERTEZA DE LA EVIDENCIA	¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos? ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯	
VALORES	¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales? ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Una RS sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a la nutrición, y quieren desempeñar un papel activo en la decisión de qué intervenciones se les da a los bebés, incluyendo qué y cómo se alimentan(20). No hubo evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de zinc para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables(89).	Las madres de los pacientes expresaron que valoran el hecho de agregarles a los RN prematuros la suplementación con zinc, reconocen que contribuye a mejorar el desarrollo de sus hijos.
BALANCE DE EFECTOS	¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación? ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	los beneficios registrados reflejan una disminución de la mortalidad, de la diarrea, de infección respiratoria; además aumento en el peso, longitud, circunferencia de la cabeza y en el desarrollo psicomotor. Se registro evidencia incierta sobre daños en lo relacionado al desarrollo mental. Sin embargo, los beneficios supera cualquier riesgo(63).	

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ● **Costos y ahorros insignificantes** ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que el implementar la intervención requiere la disponibilidad del suplemento, así como goteros o jeringas para administrarlo a los bebés en los establecimientos y en el hogar. Actualmente se cuenta con la disponibilidad de zinc 10 mg/5 mL en los establecimientos.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que este suplemento está disponible en los establecimientos del SNIS por lo que no se produce inequidad en el empleo de este.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		La recomendación es aceptada por los profesionales de la salud quienes expresan que se el zinc tiene beneficio cuando se le da a los recién nacidos prematuros estables, que estén con indicación de vía oral plena y en recuperación de peso.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Expresan los profesionales que esta intervención ya se está realizando en los establecimientos de salud; sin embargo, manifiestan que se debe asegurar la existencia de micronutrientes para ser prescrito a los RN prematuros con bajo peso al nacer en los diferentes niveles de atención.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	**Costos y ahorros insignificantes**	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	**Reducido**	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 12: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con vitamina D en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Los beneficios de la vitamina D incluyen un aumento en la absorción intestinal de calcio y fósforo y mejora en la mineralización ósea. Su deficiencia se asocia con un mayor riesgo de convulsiones hipocalcémicas, raquitismo por irritabilidad, fracturas óseas, osteopenia, enfermedades óseas metabólicas y enfermedades respiratorias y diarreicas. También se asocia con déficits de la función pulmonar, deterioro del neurodesarrollo, reducción de la masa ósea en niños y alteración de la función inmunológica (64).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS reportó un pequeño beneficio en la disminución en la displasia broncopulmonar (DBP) RR 0,77 (0,47 - 1,27(64). En cuanto a los desenlaces relacionados al crecimiento durante su seguimiento, reportó un aumento a los 6 meses, de la diferencia media (DM) en las puntuaciones z de peso para la edad fue 0,12 puntuaciones z (0,01 - 0,22), la DM en las puntuaciones z de talla para la edad aumentado DM 0,12 (0,02 - 0,21), poca o ninguna diferencia en las puntuaciones z del perímetro cefálico DM -0,08 (-0,17 - 0,01). En el seguimiento más reciente (3 a 6 años), la DM en las puntuaciones z de peso para la edad gestacional DM -0,07 puntuaciones z (-0,18 - 0,05) y poca o ninguna diferencia en la DM en las puntuaciones z de talla para la edad DM 0,07 (-0,05 - 0,19) (64).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Poco o ningún efecto en la mortalidad por todas las causas RR 1,81 (0,92 - 3,56), informó de poco o ningún efecto sobre la hospitalización RR 0,84 (0,42 - 1,66),), poco o ningún efecto sobre cualquier (al menos una) morbilidad grave en el último seguimiento (mediana 17 [RIC 8-26] semanas) RR 0,94 (0,72 - 1,24) (64).	

CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**	
VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	No hubo pruebas específicas disponibles acerca de si las familias valoran los suplementos de vitamina D para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.	Los panelistas aportan que valoran los beneficios que brinda la suplementación con Vitamina D para la prevención del raquitismo que es una enfermedad que hace que se descalifiquen los huesos de los niños
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Los beneficios reflejan una disminución de la displasia broncopulmonar, aumento de peso, de la longitud y del deterioro del desarrollo neurológico. Además, de poco o ningún efecto sobre las infecciones admisión hospitalaria(64). Evidencia incierta sobre daños. Se considera que los beneficios superan los riesgos(64).	

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ● **Costos y ahorros insignificantes** ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé		La intervención ya se está implementando en los establecimientos donde se atiende a la población de la guía; sin embargo, se requiere la gestión para asegurar la disponibilidad de este suplemento el cual se encuentra en el LIME en combinación con otras vitaminas, así como disponer de goteros o jeringas para administrarlo.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		De acuerdo con los profesionales hay disponibilidad de forma combinada de vitamina D en todos los establecimientos del SNIS por lo que no existe inequidad.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que la intervención será aceptada por el resto de las profesionales, ya que la vitamina D tiene beneficio cuando se le da a los recién nacidos prematuros estables, en vía oral plena y en recuperación de peso.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Expresan los profesionales que esta vitamina está disponible en el LIME en combinación con otras vitaminas como Multivitaminas pediátricas: líquido oral. Vit. A (1300-1500 UI), Vit. D (400-600 UI), Vit. C (11-46 mg) para uso de recién nacidos prematuros y BPN en todos los establecimientos de salud donde se atiende a esta población para lo cual se debe asegurar la existencia de los mismos, además de ser necesario brindar información a la familia sobre la dosis y la forma de administrar el suplemento.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	**Costos y ahorros insignificantes**	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	**Reducido**	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 13: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con vitamina A en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Los recién nacidos prematuros tienen niveles bajos de vitamina A al nacer y esto se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica y con su suplementación esta incidencia se reduce, ya que esta regula el crecimiento celular y ayuda a mantener la integridad de la mucosa y el epitelio de las vías respiratorias y gastrointestinales(89).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS y metaanálisis(65) reportan beneficio en la disminución de la mortalidad RR 0,74 (IC 95 % 0,53- 1,02),displasia broncopulmonar RR 0,77 (IC 95 % 0,50 -1,16), neumotórax RR 0,75 (IC 0,46-1,21), hemorragia pulmonar RR 0,6 (IC 0,30-1,21), retinopatía del prematuro RR 0,69 (IC 95 % 0,37-1,30), conducto arterioso permeable RR 0,66 IC 95 % (IC 95 % 0,21-2,06) y leucomalacia periventricular RR 0,66 IC 95 % (IC 95 % 0,38-1,14) (65).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Poca evidencia o ninguna enterocolitis necrosante RR 1,05 (IC 95 % 0,71-1,57) e intolerancia alimentaria 0,60 (0,23 – 1,58) (65).	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	No hubo evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de vitamina A para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	La evidencia refleja beneficios importantes en la reducción de la mortalidad, displasia broncopulmonar, neumotórax, hemorragia pulmonar, retinopatía del prematuro, conducto arterioso premiable y leucomalacia periventricular. Se reportaron otros desenlaces críticos, pero con poco o ningún efecto. No hubo evidencia de daños (65).	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ● **Costos y ahorros insignificantes** ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que el implementar la intervención requiere la disponibilidad del suplemento, así como goteros o jeringas para administrarlo a los bebés en los establecimientos y en el hogar. Actualmente se cuenta con la disponibilidad de vitamina A en combinación con otros micronutrientes (vitamina D y C) en los establecimientos de salud.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ● **Probablemente reducido** ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	No hubo pruebas específicas disponibles acerca de la viabilidad y la equidad de proporcionar suplementos de vitamina A, a los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer.	No se presenta inequidad, ya que está disponible en el sistema de salud.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que esta intervención ya está siendo implementada en los establecimientos del SNIS y que esta recomendación basada en evidencia será aceptada por el resto de los profesionales.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los panelistas expresan que siendo que esta intervención ya está siendo implementada, se debe garantizar la disponibilidad del suplemento en todo el SNIS, además se deben reconocer los beneficios e individualización de cada caso.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	**Costos y ahorros insignificantes**	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	Reducido	**Probablemente reducido**	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 14: ¿Cuál es la eficacia del uso de suplementación enteral con calcio y fósforo en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes comparada con no recibir suplementos de calcio y fósforo?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Los bebés prematuros y con bajo peso al nacer (BPN) pueden nacer con bajas reservas de calcio y fósforo y la cantidad de estos minerales no son suficientes en la leche humana para el crecimiento y desarrollo esquelético postnatal adecuado. Estos bebés tienen riesgo de hipofosfatemia, mineralización ósea deficiente y actividad de fosfatasa alcalina elevada, fracturas y un crecimiento inferior al esperado (66) .	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Beneficios pequeños en: disminución de la osteopenia, raquitismo RR 0,68 (IC 95 % 0,46 - 0,99) (66).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ● **No sé**	No hay suficiente evidencia de que la suplementación con calcio y fosforo cause algún daño.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ● **Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad** ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	No hubo evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de calcio y fósforo para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer.	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ● **Probablemente favorezca la intervención** ○ Favorece la intervención ○ Varía ○ No sé	La evidencia muestra un pequeño beneficio en cuanto al uso de calcio y fosforo registrando una disminución de la osteopenia y raquítico; sin embargo, no existe evidencia en otros desenlaces críticos como la mortalidad y en el neurodesarrollo. No evidencia disponible sobre la evaluación relacionada a los daños cuando se usa la intervención(66) .	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ● **Costos moderados** ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé		La implementación de la intervención requiere la disponibilidad del suplemento en los establecimientos de salud del país por lo que se debe realizar una evaluación de tecnología sanitaria para la incorporación de estos suplementos en el listado institucional de medicamentos esenciales y posterior gestión para su compra, así como goteros o jeringas para administrarlo en los establecimientos y en el hogar.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	No hubo pruebas específicas disponibles acerca de la equidad de proporcionar suplementos de calcio y fósforo a los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer.	
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresaron que a pesar de que no existe suficiente evidencia para la implementación de suplementos de calcio y fosforo y pese a que se requiere más estudios, favorece a la prevención de osteopenia en el manejo del RN prematuro o con bajo peso al nacer según se requiera y evaluación individual de cada caso.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ○ Sí ● **Varía** ○ No sé		Los panelistas expresan que es factible implementar esta recomendación; sin embargo, se debe garantizar la disponibilidad del suplemento en todo el SNIS, además se deben reconocer los beneficios e individualización de cada caso.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	**No sé**
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	**Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad**	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	**Probablemente favorezca la intervención**	Favorece la intervención	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	**Costos moderados**	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	**Reducido**	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	Sí		**Varía**	No sé

PREGUNTA 15: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de suplementación enteral con probióticos en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer que se alimentan con leche propia de la madre o leche humana de donantes comparados con no administrar prebióticos?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer presentan muchas complicaciones que pueden estar asociadas con factores como un desarrollo intestinal inmaduro y una respuesta inmunitaria alterada por lo que se requiere de intervenciones que generen un beneficio sin poner en riesgo la vida de los bebés.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Beneficios moderados en la disminución de la mortalidad RR 0,76, (IC 95 % 0,65-0,89), enterocolitis necrosante RR 0,54, (IC 95 %0,45-0,65) e infección invasiva RR 0,89 (IC 95 % 0,82-0,97) (66). -Reducción de intolerancia a la alimentación RR 0,78 (IC 95 % 0,67 – 0,90) (69).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No hay evidencia de daños.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ● **Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad** ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Un estudio del Reino Unido informó que las familias están dispuestas a considerar el uso de probióticos para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer si hay evidencia de beneficio y seguridad (70).	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	La evidencia obtenida incluyó lactantes muy prematuros o MBPN mostrando beneficios moderados en cuanto a la disminución de la mortalidad, ECN, infección invasiva e intolerancia alimentaria. No hubo evidencia de daños (68).	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ● **Costos moderados** ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	Las preparaciones de probióticos, son combinaciones de un solo género o de varios géneros (incluidos Bifidobacteria spp. más Lactobacillus spp). La dosificación, las cantidades, la frecuencia y la duración varían. Los probióticos se pueden proporcionar en forma de polvo o líquidos en botellas o mezclados con leche infantil o agua esterilizada. (89).	Los profesionales expresan que es necesario evaluación de tecnología e incorporación en el listado institucional de medicamentos esenciales para gestión de compra y oferta en los servicios, además, contar con un lugar seguro para su preparación, así como de profesionales capacitados para prepararlos y suminístralo.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ● **Reducido** ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	No hubo pruebas específicas disponibles sobre la equidad de proporcionar probióticos a los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer.	Actualmente en el sistema integrado de salud, no hay disponibilidad de probióticos para el uso en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer por lo que no existe inequidad ante la implementación de la intervención.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé	No hubo otra evidencia específica disponible acerca de si las familias valoran los suplementos de probióticos para sus bebés prematuros o de bajo peso al nacer o si los encuentran aceptables.	La recomendación de uso de probióticos es aceptada por los profesionales de la salud, ya que su administración tiene beneficios cuando se hace una previa evaluación y se individualiza cada caso. El resto de las profesionales puedan aceptar la recomendación considerando como aspecto fundamental el informar a los padres sobre los riesgos y beneficios de esta intervención como también mantener una vigilancia estrecha de los pacientes ante la respuesta inmune posterior al uso de probióticos debido a la inmadurez del desarrollo gastrointestinal e inmune utilizando probióticos que sean específicos para estos bebés , de calidad, en dosis y duración adecuadas, así como sus efectos.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los panelistas refieren que se deben hacer esfuerzos en el SNIS, para poder implementar la adquisición de probióticos, en todas las instituciones a donde se brinda atención a recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer considerando que deben ser cepas específicas, es decir se debe tomar una decisión de cual probiótico estaría indicado para esta población, ya que existe una diversidad de estos, para que su uso sea de beneficio.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	**Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad**	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	**Costos moderados**	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	**Reducido**	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé

PREGUNTA 16: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros con síndrome de distrés respiratorio comparado con oxigenoterapia suplementaria habitual mediante campana cefálica, mascarilla facial o cánula nasal y el empleo de forma temprana de CPAP comparado con el empleo tardío?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros, comúnmente se desarrolla en las primeras horas después del nacimiento o "se establece" durante los primeros días después del nacimiento. Hasta la década de 1970, la terapia inicial para el SDR consistía tradicionalmente en la administración de oxígeno a través de una campana cefálica o cánulas nasales, y los bebés con enfermedad grave recibían ventilación mecánica(89).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS (71) reportó que hay evidencia de beneficios moderados en disminución de la mortalidad RR 0,53 (IC 95 % 0,34 - 0,83) , disminución de la ventilación mecánica RR 0,72 (IC 95 % 0,54 - 0,96) y disminución del "tratamiento fallido" RR 0,64 (IC 95 % 0,50 - 0,82), es decir, muerte o uso de ventilación mecánica. Otra RS sobre el uso de CPAP temprano versus tardío (72)informó beneficios en la disminución en el uso de ventilación mecánica RR 0,77 (IC 95 % 0,43 - 1,38).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Evidencia de daños menores en el aumento del neumotórax RR 2,91 (IC 95 % 1,38-6,13) al comparar el CPAP con oxigeno suplementario (71). Evidencia de daños menores en aumento de la displasia broncopulmonar RR 1,42, IC 95 % (0,10-20,49 al comparar el CPAP temprano versus tardío (72).	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕○	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ● **Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad** ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	Una RS describe que las familias quieren entender qué equipo médico se está utilizando para atender a sus bebés y por qué. Los estudios informan que las familias pueden percibir que la ventilación mecánica y la CPAP es inquietante y aterrador y que estos tratamientos pueden incrementar sus sentimientos de insuficiencia y falta de control sobre la atención médica de su bebé(73),(74). Las familias también expresan preocupación por el dolor y la incomodidad que experimenta su bebé en la UCIN(20). No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran la modalidad CPAP en lugar del oxígeno suplementario para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si consideran que la CPAP es más o menos aceptable que el oxígeno suplementario.	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	La evidencia muestra beneficios en cuanto a la disminución de la mortalidad, la ventilación mecánica y disminución del tratamiento fallido. Se describen daños menores como aumento en el neumotórax y poco efecto en la displasia broncopulmonar, por lo tanto, cuando se comparó el CPAP con el oxígeno suplementario los beneficios superan los riesgos. En la comparación de CPAP temprano versus tardía se evidencian beneficios pequeños con disminución del uso de ventilación mecánica, así como daños menores con aumento de displasia broncopulmonar con poco efecto en la mortalidad (71) (72).	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ● **Varía** ○ No sé	La aplicación de la intervención requiere de CPAP para bebés prematuros o de bajo peso al nacer por lo cual debe realizarse en unidades de cuidados intensivos o especiales en establecimientos de segundo o tercer nivel de atención de acuerdo con disponibilidad. Los dispositivos CPAP incluyen una fuente de presión con una mezcla de aire y oxígeno y se pueden encontrar diferentes tipos entre estos: CPAP de "burbuja" (bajo el agua, con sello de agua), CPAP de ventilador y CPAP "Infant Flow Driver". Se requiere una "interfaz", que suele ser una máscara o cánulas nasales, además, se necesitan tubos desechables y catéteres de succión (89).	Los profesionales expresan que además del dispositivo CPAP se necesitan insumos médicos y recurso humano para brindar el tratamiento y mantener la vigilancia de los bebés.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ● **Varía** ○ No sé	No hubo pruebas específicas sobre la equidad de proporcionar CPAP a los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.	Los profesionales refieren que hay disponibilidad de CPAP en los establecimientos del SNIS a donde se da atención a recién nacidos prematuros. Sin embargo, el número disponible no es suficiente en algunos centros para poder brindar el soporte si la demanda supera esta disponibilidad.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los expertos manifiestan que esta intervención ya se está desarrollado en los establecimientos de salud y que la recomendación generada con base a la evidencia será aceptada por el resto de los profesionales de salud.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales consideran factible la implementación dado a que los establecimientos cuentan con CPAP; sin embargo, se necesita garantizar la disponibilidad del equipo, insumo y recurso humano capacitado para el tratamiento de los bebés.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	**Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad**	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	**Varía**	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 17: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento comparado con oxigenoterapia suplementaria por campana cefálica, máscara facial o cánula nasal?

¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de CPAP en recién nacidos prematuros inmediatamente después del nacimiento comparado con ventilación mecánica?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que posterior al nacimiento de bebés prematuros estos pueden presentar complicaciones como dificultad respiratoria por lo que el considerar una terapia profiláctica al nacimiento resulta beneficiosa para prevenir el distrés respiratorio sin necesidad del empleo de intervenciones que incrementan el riesgo.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS (75) con uso CPAP inmediatamente después del nacimiento para recién nacidos muy prematuros versus oxígeno suplementario evidenció beneficios en la disminución del "tratamiento fallido" RR 0,60 (IC 95 % 0,49-0,74). Al comparar el CPAP inmediatamente después del nacimiento versus ventilación mecánica (75), reportó beneficios moderados, en la disminución del "tratamiento fallido" RR 0,49 (IC 95 % 0,45-0,54) y disminución de la displasia broncopulmonar RR 0,89 (IC 95 % 0,80-0,99) .	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No hay evidencia de daños.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕OO	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ● **Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad** ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	La revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer describe que los cuidadores quieren ayuda para interactuar con sus bebés, especialmente cuando están bajo terapias que dificultan el contacto físico(20). Quieren aprender sobre el entorno de atención de la salud en el que deben permanecer y cuidar a su bebé. La familia quiere entender qué equipo médico se está utilizando y por qué. Además, pueden encontrar la ventilación mecánica y CPAP intimidante y aterrador y que estas terapias pueden acentuar sus sentimientos de insuficiencia y falta de control sobre el cuidado de la salud de su bebé(73), (74). Las familias experimentan preocupación por el dolor y la incomodidad que experimenta su bebé en la UCIN (20). No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran CPAP inmediato para su bebé prematuro o de bajo peso al nacer o si la encuentran más o menos aceptable que el empleo de la ventilación mecánica.	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	La evidencia obtenida muestra beneficios pequeños cuando se compara el uso de CPAP inmediatamente después del nacimiento comparado con oxígeno suplementario en la disminución del tratamiento fallido, en la displasia broncopulmonar y el neumotórax sin evidencia de daños. Cuando se comparó el uso de CPAP inmediatamente después al nacimiento con ventilación mecánica, se muestran beneficios moderados con una disminución del tratamiento fallido y de la displasia broncopulmonar, lo que indica que los beneficios son superiores (75).	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ● **Varía** ○ No sé	La aplicación de la intervención requiere de CPAP para bebés prematuros o de bajo peso al nacer por lo cual debe realizarse en unidades de cuidados intensivos o especiales en establecimientos de segundo o tercer nivel de atención de acuerdo con disponibilidad. Los dispositivos CPAP incluyen una fuente de presión con una mezcla de aire y oxígeno y se pueden encontrar diferentes tipos entre estos: CPAP de "burbuja" (bajo el agua, con sello de agua), CPAP de ventilador y CPAP "Infant Flow Driver". Se requiere una "interfaz", que suele ser una máscara o cánulas nasales, además, se necesitan tubos desechables y catéteres de succión (89).	Los profesionales expresan que además del dispositivo CPAP se necesitan insumos médicos y recurso humano para brindar el tratamiento y mantener la vigilancia de los bebés.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ● **Varía** ○ No sé	No hubo pruebas específicas sobre la equidad de proporcionar CPAP a los lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.	Los profesionales refieren que hay disponibilidad de CPAP en los establecimientos del SNIS a donde se da atención a recién nacidos prematuros. Sin embargo, el número disponible no es suficiente en algunos centros para poder brindar el soporte si la demanda supera esta disponibilidad.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los expertos manifiestan que esta intervención ya se está desarrollado en los establecimientos de salud y que la recomendación generada en base a la evidencia será aceptada por el resto de los profesionales de salud.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales consideran factible la implementación dado a que los establecimientos cuentan con CPAP; sin embargo, se necesita garantizar la disponibilidad del equipo, insumo y recurso humano capacitado para el tratamiento de los bebés.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	**Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad**	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	**Varía**	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 18: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del dispositivo de presión CPAP de burbuja comparado con otros dispositivos de presión de CPAP en recién nacidos prematura con síndrome de dificultad respiratoria o post extubación?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que posterior al nacimiento de bebés prematuros, estos pueden presentar complicaciones como dificultad respiratoria por lo que el considerar una terapia profiláctica al nacimiento resulta beneficiosa para prevenir el distrés respiratorio sin necesidad del empleo de intervenciones invasivas que incrementan el riesgo.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS (76) reportó beneficios pequeños a moderados en la disminución del neumotórax RR 0,73 (IC 95 % 0,40-1,34), displasia broncopulmonar RR 0,76 (IC 95 % 0,53-1,10) y del tratamiento fallido RR 0,76 (IC 95 % 0,60-0,95).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ○ Trivial ● **Pequeño** ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Una RS (76) daños menores en el aumento de la lesión nasal RR 2,29 (IC 95 %1,37-3,82) con el uso de CPAP (definida como ulceración, sangrado, lesión del tabique y/ o cicatrización, pero excluyendo la hiperemia y el eritema).	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja** ⊕⊕◯◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ● **Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad** ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	La revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer describe que los cuidadores quieren ayuda para interactuar con sus bebés, especialmente cuando están bajo terapias que dificultan el contacto físico(20). Quieren aprender sobre el entorno de atención de la salud en el que deben permanecer y cuidar a su bebé. La familia quiere entender qué equipo médico se está utilizando y por qué. Además, pueden encontrar la ventilación mecánica y CPAP intimidante y aterrador y que estas terapias pueden acentuar sus sentimientos de insuficiencia y falta de control sobre el cuidado de la salud de su bebé(73), (74). Las familias también sienten preocupación por el dolor y la incomodidad que experimenta su bebé en la UCIN (20). Los estudios realizados en países de ingresos bajos y medios (LMIC) indican que el CPAP de burbuja es valioso y aceptable para las familias y los trabajadores de la salud(81), (82). No se encontró ninguna otra evidencia específica acerca de si las familias valoran el CPAP de burbujas en lugar de otros tipos de CPAP para su bebé.	Las madres en el panel expresaron que les hubiera gustado conocer con anterioridad el planteamiento de la intervención presentado, ya que hay beneficios innegables en la salud de sus bebés. Sin embargo, el hecho de ver a sus hijos con equipos que le ayuden a respirar les causa sensación de angustia y preocupación.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Se evidencian beneficios con la aplicación de CPAP de burbujas como disminución del neumotórax, displasia broncopulmonar y tratamiento fallido, los cuales superan los daños menores como el aumento de la lesión nasal (76).	

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ● **Varía** ○ No sé	La aplicación de la intervención requiere de CPAP para bebés prematuros o de bajo peso al nacer por lo cual debe realizarse en unidades de cuidados intensivos o especiales en establecimientos de segundo o tercer nivel de atención de acuerdo con disponibilidad. Los dispositivos CPAP incluyen una fuente de presión con una mezcla de aire y oxígeno y se pueden encontrar diferentes tipos entre estos la CPAP de "burbuja" (bajo el agua, con sello de agua), CPAP de ventilador y CPAP "Infant Flow Driver". Se requiere una "interfaz", que suele ser una máscara o cánulas nasales, además, se necesitan tubos desechables y catéteres de succión (89).	Los profesionales expresan que además del dispositivo CPAP se necesitan insumos médicos y recurso humano capacitado para brindar el tratamiento y mantener la vigilancia de los bebés.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ● **Varía** ○ No sé	Estudios de países de ingresos bajos y medianos (80), (81), (82), (83) reportan el bajo costo y factibilidad de establecer en los servicios CPAP de burbuja.	Los profesionales refieren que hay disponibilidad de CPAP en los establecimientos del SNIS a donde se da atención a recién nacidos prematuros; sin embargo, el número disponible no es suficiente en algunos centros para poder brindar el soporte si la demanda supera esta disponibilidad. Además, se requiere recurso humano con la capacidad técnica para la utilización del dispositivo.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los expertos manifiestan que esta intervención ya se está desarrollado en los establecimientos de salud y que la recomendación generada con base a la evidencia será aceptada por el resto de los profesionales de salud.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los profesionales consideran factible la implementación dado a que los establecimientos cuentan con CPAP; sin embargo, se necesita garantizar la disponibilidad del equipo, insumo y recurso humano capacitado para el tratamiento de los bebés.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	Trivial	**Pequeño**	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	**Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad**	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	**Varía**	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé

PREGUNTA 19: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina y cafeína) en cualquier dosis para el tratamiento de la apnea en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	La frecuencia de apnea es mayor a menor edad gestacional y los episodios de ésta en los bebés puede ocasionar hipoxemia y bradicardia que conllevan al empleo de intervenciones invasivas. Es importante adoptar medidas que contribuyan a la reducción de la mortalidad en los prematuros (89). Tres de cada 100 prematuros nacidos en 2021 murieron antes de diciembre de 2022 en El Salvador (8).	
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Hubo una significativa disminución del uso de ventilación mecánica al momento del alta hospitalaria (RR 0,34; IC 95 % 0,12 a 0,97) y en el uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregida RR 0,72 (IC 95 % 0,58 – 0,89). Además, hubo una disminución limítrofe en la mortalidad o discapacidad grave en el neurodesarrollo (RR 0,85 IC 95 % 0,71 – 1,01).	En la experiencia del panel el uso de metilxantinas en prematuros reduce considerablemente la mortalidad y complicaciones de esta población. No obstante, reconocen que no se han desarrollado estudios en el país donde se tenga como objetivo, esta reducción señalada.
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No se registraron daños.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	En un tema sobre el entorno de la salud, una revisión sistemática de lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o BPN, encontró que los cuidadores buscan recursos e iniciativas que los ayuden a interactuar con sus bebés, especialmente cuando se someten a terapias que dificultan el contacto físico con ellos (20). Además, están interesados en conocer el entorno de atención médica.	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Muestra beneficios moderados en la disminución del uso de la ventilación mecánica, en la displasia broncopulmonar, extubación fallida, uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregida y de la mortalidad o discapacidad grave en el neurodesarrollo. No se registran daños por lo que los beneficios superan los riesgos.	El panel considera que el uso de metilxantinas es de beneficio para los pacientes prematuros o RN BPN en la prevención de apnea, como sistema de salud se debe de estandarizar el uso de estás, para garantizar el abastecimiento y tener en existencia metilxantinas que produzcan menos efectos adversos.
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ● **Ahorro moderado** ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	Una valuación económica determino la rentabilidad del tratamiento con cafeína para la apnea del prematuro en lactantes con peso al nacer inferior a 1250 g, desde el nacimiento hasta los 18 a 21 meses de edad corregida, encontró que el costo promedio por niño para el tratamiento con cafeína fue de $124466 y el costo promedio del tratamiento con placebo fue de $133505 (diferencia: $9039). Esto concluye que el tratamiento con cafeína para la apnea del prematuro es económicamente es menor (89).	La intervención ya está siendo implementada en los establecimientos de salud, pero se requiere mantener medidas de abastecimiento que garanticen su disponibilidad además de recurso humano capacitado para administrarlo. En nuestro medio el costo de cada frasco de cafeína es alrededor de 100 dólares resultando en costo de 1500 dólares por mes de manejo por cada paciente. No obstante, la reducción en las complicaciones y días de internación disminuyen el costeo general al compararlo con la evidencia.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ● **Probablemente sin impacto** ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	Según los estudios, los costos y la disponibilidad son obstáculos para el uso de formulaciones de citrato de cafeína en países de ingresos bajos y medios. En países de bajos y medianos ingresos, la teofilina y la aminofilina están más disponibles que la cafeína (89).	Los profesionales expresan que hay disponibilidad de la cafeína en los establecimientos de salud del país. Sin embargo, se debe garantizar el abastecimiento que permita su disponibilidad, por lo tanto, no existe inequidad.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales aceptan la recomendación y expresan que existen otras alternativas cuando esta no esté disponible debiendo considerar los efectos adversos previo a su uso, por lo que consideran que el resto de los profesionales aceptarán la recomendación.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Actualmente los establecimientos del SNIS que atienden prematuros o RN de BPN utilizan cafeína para la prevención de la apnea.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	**Ahorro moderado**	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	**Probablemente sin impacto**	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 20: ¿Cuál es la eficacia y seguridad del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina y cafeína) en cualquier dosis para extubación en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	La frecuencia de apnea es mayor a menor edad gestacional y los episodios de ésta en los bebés puede ocasionar hipoxemia y bradicardia que conllevan al empleo de intervenciones invasivas. Es importante adoptar medidas que contribuyan a la reducción de la mortalidad en los prematuros (89). Tres de cada 100 prematuros nacidos en 2021, murieron antes de diciembre de 2022 en El Salvador (8).	Reducir la mortalidad del prematuro o del RN BPN es un indicador prioritario en el país.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ○ Moderado ● **Grande** ○ Varía ○ No sé	Los desenlaces críticos evaluados mostraron una disminución en la extubación fallida RR 0,48 (IC 95 % 0,32 -0,71), displasia broncopulmonar RR 0,81 (IC 95 % 0,70 – 0,92) definida como el uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregida, mortalidad o discapacidad grave del neurodesarrollo 0,85 (IC 95 % 0,73 – 0,99).	El uso de metilxantinas es rutinario para extubaciones de prematuros o RN de BPN en el SNIS.
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No hubo evidencia de daños.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	En un tema sobre el entorno de la salud, una revisión sistemática de lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o BPN, encontró que los cuidadores buscan recursos e iniciativas que los ayuden a interactuar con sus bebés, especialmente cuando se someten a terapias que dificultan el contacto físico con ellos(20). Además, están interesados en conocer el entorno de atención médica.	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Muestra beneficios moderados en la disminución del uso de la ventilación mecánica, en la displasia broncopulmonar, extubación fallida, uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregida y de la mortalidad o discapacidad grave en el neurodesarrollo. No se registran daños por lo que los beneficios superan los riesgos.	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ● **Ahorro moderado** ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	Una valuación económica determino la rentabilidad del tratamiento con cafeína para la apnea del prematuro en lactantes con peso al nacer inferior a 1250 g, desde el nacimiento hasta los 18 a 21 meses de edad corregida, encontró que el costo promedio por niño para el tratamiento con cafeína fue de $124466 y el costo promedio del tratamiento con placebo fue de $133505 (diferencia: $9039). Esto concluye que el tratamiento con cafeína para la apnea del prematuro es económicamente es menor (89)..	La intervención ya está siendo implementada en los establecimientos de salud, pero se requiere mantener medidas de abastecimiento que garanticen su disponibilidad además de recurso humano capacitado para administrarlo. En nuestro medio el costo de cada frasco de cafeína es alrededor de 100 dólares resultando en costo de 1500 dólares por mes de manejo por cada paciente. No obstante, la reducción en las complicaciones y días de internación disminuyen el costeo general al compararlo con la evidencia.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ● **Probablemente sin impacto** ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	Según los estudios, los costos y la disponibilidad son obstáculos para el uso de formulaciones de citrato de cafeína en países de ingresos bajos y medios. En países de bajos y medianos ingresos, la teofilina y la aminofilina están más disponibles que la cafeína(89).	Los profesionales expresan que hay disponibilidad de la cafeína en los establecimientos de salud del país; sin embargo, se debe garantizar el abastecimiento que permita su disponibilidad, por lo tanto, no existe inequidad.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales aceptan la recomendación y expresan que existen otras alternativas cuando esta no esté disponible debiendo considerar los efectos adversos previo a su uso, por lo que consideran que el resto de los profesionales aceptarán la recomendación.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Actualmente los establecimientos del SNIS que atienden prematuros o RN de BPN utilizan cafeína para la prevención de la apnea.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	Moderado	**Grande**		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	**Ahorro moderado**	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	**Probablemente sin impacto**	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 21: ¿Cuál es la eficacia del uso de cualquier metilxantina (aminofilina, teofilina o cafeína) en cualquier dosis para la prevención de la apnea en recién nacidos prematuros comparada con placebo o sin esta?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	La frecuencia de apnea es mayor a menor edad gestacional y los episodios de ésta en los bebés puede ocasionar hipoxemia y bradicardia que conllevan al empleo de intervenciones invasivas. Es importante adoptar medidas que contribuyan a la reducción de la mortalidad en los prematuros (89). Tres de cada 100 prematuros nacidos en 2021, murieron antes de diciembre de 2022 en El Salvador (8).	Reducir la mortalidad del prematuro o del RN BPN es un indicador prioritario en el país.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Los desenlaces críticos evaluados mostraron una disminución en los episodios de apnea al alta hospitalaria RR 0,19 (IC 95 % 0,09 – 0,41) y displasia broncopulmonar (uso de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad gestacional corregida) RR 0,78 (IC 95 % 0,63 – 0,97) (83).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No hubo evidencia de daños.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante	En un tema sobre el entorno de la salud, una revisión sistemática de lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o BPN, encontró que los cuidadores buscan recursos e iniciativas que los ayuden a interactuar con sus bebés, especialmente cuando se someten a terapias que dificultan el contacto físico con ellos (20). Además, están interesados en conocer el entorno de atención médica.	
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Muestra beneficios moderados en la disminución en la displasia broncopulmonar y episodios de apnea. No se reportan daños, por lo tanto, favorece la intervención(83).	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ● **Ahorro moderado** ○ Grandes ahorros ○ Varía ○ No sé	Una valuación económica determinó la rentabilidad del tratamiento con cafeína para la apnea del prematuro en lactantes con peso al nacer inferior a 1250 g, desde el nacimiento hasta los 18 a 21 meses de edad corregida, encontró que el costo promedio por niño para el tratamiento con cafeína fue de $124466 y el costo promedio del tratamiento con placebo fue de $133505 (diferencia: $9039). Esto concluye que el tratamiento con cafeína para la apnea del prematuro es económicamente es menor(89).	La intervención ya está siendo implementada en los establecimientos de salud, pero se requiere mantener medidas de abastecimiento que garanticen su disponibilidad además de recurso humano capacitado para administrarlo. En nuestro medio el costo de cada frasco de cafeína es alrededor de 100 dólares resultando en costo de 1500 dólares por mes de manejo por cada paciente. No obstante, la reducción en las complicaciones y días de internación disminuyen el costeo general al compararlo con la evidencia.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ● **Probablemente sin impacto** ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé	Según los estudios, los costos y la disponibilidad son obstáculos para el uso de formulaciones de citrato de cafeína en países de ingresos bajos y medios. En países de bajos y medianos ingresos, la teofilina y la aminofilina están más disponibles que la cafeína (89).	Los profesionales expresan que hay disponibilidad de la cafeína en los establecimientos de salud del país, sin embargo, se debe garantizar el abastecimiento que permita su disponibilidad, por lo tanto, no existe inequidad.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales aceptan la recomendación y expresan que existen otras alternativas cuando esta no esté disponible debiendo considerar los efectos adversos previo a su uso, por lo que consideran que el resto de los profesionales aceptarán la recomendación.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Actualmente los establecimientos del SNIS que atienden prematuros o RN de BPN utilizan cafeína para la prevención de la apnea.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	**Ahorro moderado**	Grandes ahorros	Varía	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	**Probablemente sin impacto**	Probablemente aumentado	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé

PREGUNTA 22: ¿Cuál es el beneficio y seguridad que brinda la participación de las familias en la atención médica de rutina de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer hospitalizados comparada con la atención hospitalaria habitual?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que los recién nacidos prematuros o de bajo peso pueden presentar complicaciones que requieran atención hospitalaria prolongada por lo que contar con el apoyo de la familia en los cuidados mejora el vínculo con sus hijos.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Para los desenlaces críticos evaluados, se informó de una disminución de la retinopatía del prematuro al alta hospitalaria OR 0,52 (IC 95 % 0,34 a 0,80), aumento en la velocidad de crecimiento intrahospitalario (gramos por día) DM 2,09 (IC 95 % 1,27 - 2,91) y un mayor desarrollo neurológico (medido con el examen Neuroconductual Neonatal - versión china [NNE-C]) al alta hospitalaria o a la edad corregida a término, es decir, 37 semanas de edad posmenstrual DM 1,11 (IC 95 %: 0,21 a 2,01), disminución en la estancia hospitalaria (en días) DM -2,91 (IC 95 % -5,15 a -0,68), aumento en la proporción de lactancia predominante o exclusiva al alta hospitalaria OR 1,34 (IC 95 % 1,10 - 1,65) (86).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No hay evidencia de daños.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕◯ Para los desenlaces de retinopatía, velocidad del crecimiento.	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ● **Sin incertidumbre o variabilidad importante**	Las familias quieren participar en la atención de los bebés y quieren tomar una decisión en el cuidado rutinario del recién nacido, en el cuidado la alimentación del bebé y en la toma de decisiones (20).	Los pacientes en el panel expresan que durante sus hijos permanecieron ingresados el personal de salud les apoyaron e instruyeron de cómo cuidar a sus bebés y brindar el aseo los que les dio tranquilidad y les hizo sentir parte del equipo.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	La evidencia muestra beneficios en el aumento de peso, longitud y del neurodesarrollo y disminución de la retinopatía del prematuro. Por lo tanto, los beneficios superan cualquier riesgo(86).	
RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ● **Varía** ○ No sé		Para apoyar la participación familiar en el cuidado de los bebés, no se necesita infraestructuras, equipos o suministros especiales. Sin embargo, por el tiempo prolongado que muchas veces los bebés prematuros o bajo peso permanecen ingresados, los establecimientos deben garantizar que las condiciones sean adecuadas para los padres procurando acceso a sanitarios, baños, sillas cómodas o espacios para el descanso siendo más placentero.

EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ● **Probablemente aumentado** ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que puede existir inequidad, ya que mientras las madres están ingresadas, tienen oportunidad de tener acceso y contacto con sus bebés por tiempo prolongado. Sin embargo, cuando estas o el padre debe asistir a las visitas, se ven limitados por el horario de la que disponen los establecimientos debido a la capacidad instalada en infraestructura y recurso humano de estos.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales consideran que la recomendación puede ser fácilmente aceptada por el resto de profesionales, ya que este fomenta el contacto temprano con su hijo y promueve la participación de la familia en el cuidado siendo indispensable que conozcan como realizarán estos cuidados al retornar a su casa.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Los profesionales consideran factible la intervención, sin embargo, se requiere una readecuación de la infraestructura para permitir condiciones que brinden comodidad para la familia, así como sillas cómodas o espacios para el descanso siendo más placentero.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	**Sin incertidumbre o variabilidad importante**			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	**Probablemente aumentado**	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé

PREGUNTA 23: ¿Cuál es la eficacia que brinda la educación y asesoramiento, apoyo de los prestadores de salud y otros familiares, preparación para el alta e información por medios digitales a las familias de los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer hospitalizados comparada con el cuidado usual?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que la educación, el asesoramiento y la preparación para el alta es fundamental para que las familias de los bebés se preparen y puedan de esta manera cuidar a sus hijos y estar alertas ante cualquier complicación que pueda presentarse. Además, saber administrar adecuadamente todos los medicamentos que hayan sido prescrito por los médicos.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	Para la intervención de educación y asesoramiento mostró un aumento en el peso del lactante (en gramos) a los 60 días DM 305 (IC 95 % 228 a 382), aumento en el peso del lactante (en gramos) a los 120 días (DM 410, IC 95 % 406,03 - 413,97), aumento en la longitud del lactante (en centímetros) a los 60 días (DM 1,5; IC 95 % 1,08 - 1,92) y un aumento en la longitud del lactante (en centímetros) a los 120 días DM 1,2 (IC 95 % 0,2 - 2,6), aumento en el desarrollo cognitivo (BSID-III) a los 4-6 meses de edad DEM 0,67 (IC 95 % 0,16 - 1,17), un aumento en la interacción madre-hijo a las 6 semanas DM 1,8 (IC 95 %: 0,21 - 3,81; 1 ensayo, 142 participantes), 3 meses (DM 0,8, IC 95 %: 0,6 - 2,2) y 6 meses de edad (DM 0,21, IC 95 % 0,11 - 0,67) y un aumento en la LME a los 2–3 meses (RR 1,71, 95 % IC 1,26 - 2,31) (87). Cuando se utilizó como intervención el apoyo de pares y se comparó con la atención habitual, se informó de disminución en la ansiedad materna cuando el bebé cumplió los 4 meses de edad DEM 0,74 menos (IC 95 %: 1,32 menos a 0,16 menos) (87).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No se observaron daños.	

CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ● **Baja** ○ Moderada ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: baja ⊕⊕◯◯**	
VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ○ Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes ● **Sin incertidumbre o variabilidad importante**	Una revisión sistemática sobre lo que les importa a las familias sobre el cuidado del bebé prematuro o de bajo peso al nacer informó que las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a todas las prácticas de cuidado del recién nacido, y quieren desempeñar un papel activo para decidir qué intervenciones se dan a los bebés, incluidas las prácticas de cuidado del recién nacido y cómo se implementa(20). No se encontró evidencia específica sobre los tipos de apoyo que las familias de bebés prematuros o de bajo peso al nacer valoran o encuentran aceptables.	Los pacientes en el panel expresan que el poder recibir apoyo de las profesiones para que ellas brinden cuidados directo a sus hijos las preparan para que puedan realizar estas actividades de manera segura cuando retornen a sus hogares. Conocer sobre cómo realizar su limpieza, alimentarlos, proveerles sus medicamentos les da tranquilad. Valoran el asesoramiento y preparación para el cuidado de sus bebés y conocer sobre los diversos seguimientos médicos que necesitarán.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Los profesionales expresan que en los establecimientos de salud se brinda apoyo a las madres con el objetivo de prepararlas para el alta hospitalaria de sus bebés proporcionar a la madre instrucciones de cómo reconocer los signos de peligro, dónde acudir en busca de atención de emergencia si se presenta un signo de peligro, asegurando que se tenga claro done buscar ayuda. La evidencia cuando se empleó la educación y asesoramiento muestra beneficios en cuanto a la disminución a el aumento de peso, longitud y neurodesarrollo. No hubo evidencia de daños. Cuando se utilizó apoyo de compañeros se evidenció una disminución de la ansiedad de la madre sin evidencia de daños.	

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ● **Varía** ○ No sé		Los profesionales consideran importante que dentro del cuidado y atención a los recién nacidos prematuros o con bajo peso al nacer durante su ingreso se genere el acompañamiento de los padres en todo el proceso, por lo cual la información que se proporcione debe de guiar a la familia al éxito del cuidado, lo cual puede representar un aumento en los costos de recurso humano capacitado, insumos y materiales entre audiovisuales e impresos para facilitar la comprensión del cuidado de la familia en general.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ○ Probablemente aumentado ○ Aumentado ● **Varía** ○ No sé		Expresan los profesionales que puede presentarse inequidades si se considera que no todas las instituciones cuentan con materiales audiovisuales o impresos para ofrecer como ayuda y facilitar la comprensión a los padres durante el proceso educativo.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales consideran que la recomendación puede ser fácilmente aceptada, ya que vienen a reforzar la labor que actualmente se desarrollan en las unidades de cuidados neonatales, considerando que el personal de salud está convencido de que ese rol debe continuar desarrollándolo y que los padres sean parte en el cuidado y en la toma de decisiones médicas para poner en práctica lo aprendido cuando sus bebés retornen a casa.
FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Es factible, ya que es una anteversión que actualmente se desarrolla, sin embargo, para su continuidad y mejora se debe contar con recurso humano capacitado, insumos y materiales entre audiovisuales e impresos para facilitar la comprensión del cuidado de la familia en general.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	**Baja**	Moderada	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes	**Sin incertidumbre o variabilidad importante**			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	Probablemente aumentado	Aumentado	**Varía**	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé

PREGUNTA 24: ¿Cuál es la eficacia de las visitas domiciliarias para ayudar a las familias a cuidar a los bebés prematuros o de bajo peso al nacer en el hogar comparado con el cuidado usual?

	JUICIO	EVIDENCIA DE INVESTIGACIÓN	CONSIDERACIONES ADICIONALES
PROBLEMA	**¿El problema es prioritario?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que los recién nacidos en riesgo como es el caso de los prematuros o los bebés de bajo peso al nacer requieren una vigilancia y seguimiento desde su domicilio para la identificación oportuna de complicaciones permitiendo tratarlas de inmediato.
EFECTOS DESEABLES	**¿Cuán sustanciales son los efectos anticipados deseables?** ○ Trivial ○ Pequeño ● **Moderado** ○ Grande ○ Varía ○ No sé	La evidencia mostró una disminución de la mortalidad por todas las causas a los 180 días de edad RR 0,71 (IC 95 % 0,57 a 0,89). Además, reducción del número de las hospitalizaciones con un DM 0,34 (IC 95 % 0,16 – 0,52) (87).	
EFECTOS INDESEABLES	**¿Cuán importantes son los efectos indeseables anticipados?** ● **Trivial** ○ Pequeño ○ Moderado ○ Grande ○ Varía ○ No sé	No hubo evidencia de daños.	
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	**¿Cuál es la certeza general de la evidencia de los efectos?** ○ Muy baja ○ Baja ● **Moderada** ○ Alta ○ No hay estudios incluidos	**Certeza de la evidencia: moderada** ⊕⊕⊕◯	

VALORES	**¿Existe una incertidumbre o variabilidad importante sobre cuánto valoran las personas los resultados principales?** ○ Importante incertidumbre o variabilidad ○ Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad ● **Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes** ○ Sin incertidumbre o variabilidad importante		Las madres, expresan necesitar acompañamiento de los proveedores de servicios de salud para el cuidado de los recién nacidos en casa sobre todo cuando se dificulta el acceso.
BALANCE DE EFECTOS	**¿El equilibrio entre los efectos deseables e indeseables favorece la intervención o la comparación?** ○ Favorece la comparación ○ Probablemente favorece la comparación ○ No favorece ni la intervención ni la comparación ○ Probablemente favorezca la intervención ● **Favorece la intervención** ○ Varía ○ No sé	Los beneficios mostrados en cuanto a la reducción de la mortalidad por todas causas y del número de hospitalizaciones sin daños.	

RECURSOS REQUERIDOS	**¿Qué tan grandes son los requisitos de recursos (costos)?** ○ Grandes costos ○ Costos moderados ○ Costos y ahorros insignificantes ○ Ahorro moderado ○ Grandes ahorros ● **Varía** ○ No sé		Las visitas domiciliarias de territorio se brindan a grupos dispensarial de mayor prioridad, entre estos se encuentran los recién nacidos de riesgo como los prematuros o de bajo peso al nacer las cuales ya están establecidas como parte de los lineamientos Ecos Familiares y Ecos Especializados del MINSAL por lo que no se incurrirá en un gasto adicional. Sin embargo, dichas visitas requieren un personal capacitado que brinden atención y educación en casa por lo que continuamente este recurso se debe mantenerse en continua capacitación. En el caso particular del ISSS solicitan apoyo a los recursos de enlaces del Minsal para poder lograr el seguimiento domiciliar.
EQUIDAD	**¿Cuál sería el impacto sobre las inequidades en salud?** ○ Reducido ○ Probablemente reducido ○ Probablemente sin impacto ● **Probablemente aumentado** ○ Aumentado ○ Varía ○ No sé		Los profesionales expresan que hay inequidad, dado que no todos los establecimientos que componen el SNIS cuentan con recursos para visita domiciliar.
ACEPTABILIDAD	**¿La intervención es aceptable para las partes interesadas clave?** ○ No ○ Probablemente no ○ Probablemente sí ● **Sí** ○ Varía ○ No sé	Las familias quieren participar en la atención de los bebés, incluido el apoyo a todas las prácticas de cuidado del recién nacido y quieren desempeñar un papel activo.	Los profesionales consideran que la recomendación puede ser fácilmente aceptada. Las visitas en casa a nivel comunitario están establecidas en los lineamientos ministeriales por grupo dispensarial prioritario en el que están los recién nacidos en riesgo como los prematuros, lo que puede ayudar a aumentar la equidad, dado que, en áreas remotas, pueden contar con la valoración de la evolución y desarrollo de los bebés. En el caso de atención de los recién nacidos en la seguridad social, no se cuenta con equipo comunitario para el seguimiento al alta; sin embargo, esta se deriva a la atención de los equipos comunitarios de salud familiar del Ministerio de Salud brindándose la oportunidad de recibir seguimiento comunitario.

FACTIBILIDAD	**¿Es factible implementar la intervención?** ○ No ○ Probablemente no ● **Probablemente sí** ○ Sí ○ Varía ○ No sé		Es factible, ya que esta intervención ya esta establecida como parte de actividades de seguimiento a este grupo de bebés; sin embargo, se requerirá que todos los establecimientos de salud del SNIS establezcan mecanismos de coordinación entre ellos para brindar el seguimiento a pesar de no contar con este personal.

Resumen de juicios

	JUICIO						
PROBLEMA	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
EFECTOS DESEABLES	Trivial	Pequeño	**Moderado**	Grande		Varía	No sé
EFECTOS INDESEABLES	**Trivial**	Pequeño	Moderado	Grande		Varía	No sé
CERTEZA DE LA EVIDENCIA	Muy baja	Baja	**Moderada**	Alta			No hay estudios incluidos
VALORES	Importante incertidumbre o variabilidad	Posiblemente importante incertidumbre o variabilidad	**Probablemente sin incertidumbre o variabilidad importantes**	Sin incertidumbre o variabilidad importante			
BALANCE DE LOS EFECTOS	Favorece la comparación	Probablemente favorece la comparación	No favorece ni la intervención ni la comparación	Probablemente favorezca la intervención	**Favorece la intervención**	Varía	No sé
RECURSOS REQUERIDOS	Grandes costos	Costos moderados	Costos y ahorros insignificantes	Ahorro moderado	Grandes ahorros	**Varía**	No sé
EQUIDAD	Reducido	Probablemente reducido	Probablemente sin impacto	**Probablemente aumentado**	Aumentado	Varía	No sé
ACEPTABILIDAD	No	Probablemente no	Probablemente sí	**Sí**		Varía	No sé
FACTIBILIDAD	No	Probablemente no	**Probablemente sí**	Sí		Varía	No sé