



**PERÚ**

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

**INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E  
INVESTIGACIÓN – IETSI**

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 008-DETS-IETSI-2020  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE MULTIVITAMÍNICOS PEDIÁTRICOS  
ENDOVENOSOS QUE APORTEN LAS 13 VITAMINAS  
(HIDROSOLUBLES Y LIPOSOLUBLES) A PACIENTES NEONATOS  
QUE RECIBEN NUTRICIÓN PARENTERAL**

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

*Octubre, 2020*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Maribel Marilú Castro Reyes - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (e) - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI – EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Paola Andrea Rivera Ramírez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

## **REVISORES CLINICOS**

- Rossana Bautista Guevara - Médico especialista en Neonatología, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

El revisor clínico y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad de multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas (hidrosolubles y liposolubles) a pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 008-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

AQuMed	<i>Agency for Quality in Medicine</i>
ASPEN	<i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
AWMF	<i>Joint Committee for Scientific Specialist Medical Associations</i>
BRISA	Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud
CSPEN	<i>Chinese Society Of Parenteral And Enteral Nutrition</i>
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas
ECA	Ensayos clínico aleatorizado
ESPEN	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (por sus siglas en inglés)
ESPGHAN	<i>The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
ESPR	<i>European Society for Paediatric Research</i>
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GPC	Guía de práctica clínica
ICER	<i>Institute for Clinical and Economic Review</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NP	Nutrición parenteral
RS	Revisiones sistemáticas
SEFH	Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria
SEGHNP	Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
SENPE	Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo
SMC	<i>Scottish Medicines Consortium</i>

## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO</b> .....	<b>5</b>
<b>III. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>9</b>
<b>A. ANTECEDENTES</b> .....	<b>9</b>
<b>B. ASPECTOS GENERALES</b> .....	<b>10</b>
<b>C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS</b> .....	<b>12</b>
<b>IV. METODOLOGÍA</b> .....	<b>13</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	14
<b>V. RESULTADOS</b> .....	<b>15</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	16
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	18
i. Guías de práctica clínica.....	18
<b>VI. DISCUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>VII. CONCLUSIONES</b> .....	<b>32</b>
<b>VIII RECOMENDACIONES</b> .....	<b>33</b>
<b>IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	<b>34</b>
<b>X. ANEXOS</b> .....	<b>38</b>
ANEXO N°1: Condiciones de uso .....	38
ANEXO N° 2. Reporte mensual de pacientes que recibieron nutrición parenteral con multivitamínicos pediátricos .....	39
<b>XI. MATERIAL SUPLEMENTARIO</b> .....	<b>40</b>

## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La nutrición parenteral (NP) es una técnica de soporte vital y nutricional en la que los nutrientes se administran por vía endovenosa para cubrir las necesidades energéticas y mantener un estado nutricional adecuado a aquellos pacientes donde la vía enteral es insuficiente, inadecuada o está contraindicada. Según estadísticas nacionales, en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, cada año nacen cerca de 7000 niños; de los cuales el 10 % requiere de atención en la unidad de cuidados intensivos neonatales y el 2.5 % requieren cuidados extremos, entre ellos recibir NP.
- Dentro de los componentes claves de una óptima nutrición, las vitaminas son aquellas que promueven el correcto funcionamiento fisiológico. Las vitaminas pueden ser hidrosolubles o liposolubles, y la mayoría de ellas son esenciales; es decir, no pueden ser sintetizadas por el organismo y requieren de un aporte externo. Los requerimientos nutricionales de todos los neonatos (pre término y a término), son especialmente particulares y están relacionados a la edad, peso al nacer, condición fisiológica, estado de hidratación, entre otros. Por ello, las guías de práctica clínica (GPC) relacionadas a NP proponen concentraciones diferenciadas entre pacientes neonatos, niños y adultos. Comparado con los adultos, los neonatos requieren mayores aportes de vitaminas A y D, similares aportes de vitaminas E y menores aportes de vitamina K, C, vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina o ácido nicotínico), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B7/8 (biotina), B9 (ácido fólico), B12 (cobalamina).
- Actualmente, en el Petitorio Farmacológico de EsSalud solo se cuenta con un suplemento multivitamínico para adultos. Los especialistas señalan que no se debe usar este suplemento en neonatos por dos razones: i) las concentraciones de vitaminas son diferentes a las recomendadas para los neonatos, de modo que, al diluir el suplemento multivitamínico para adultos, para evitar concentraciones tóxicas de vitaminas K o piridoxina, implicaría tener concentraciones muy bajas de otras vitaminas, como las vitaminas A y D, entre otras; ii) este suplemento vitamínico para adultos solo aporta 9 de las 13 vitaminas necesarias para el neonato. De ese modo, los especialistas manifiestan la necesidad de contar con un suplemento multivitamínico endovenoso de uso pediátrico para NP que aporte las 13 vitaminas necesarias para el óptimo desarrollo de los pacientes neonatos de la institución.
- En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas (hidrosolubles y liposolubles) a pacientes neonatos que reciben NP. Los desenlaces de interés incluyen:

mortalidad, enfermedad pulmonar, enfermedad hemorrágica, infecciones neonatales, calidad de vida y eventos adversos

- Para responder a la pregunta PICO de interés se llevó a cabo una búsqueda sistemática y manual de la literatura publicada hasta marzo del 2020. La evidencia considerada en el presente dictamen incluye seis GPC elaboradas por NICE en 2020, las sociedades *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition / Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo / European Society for Paediatric Research/ Chinese Society Of Parenteral And Enteral Nutrition* (ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN) en 2018, las sociedades españolas de Nutrición Clínica y Metabolismo/ Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica/ Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SENPE/SEGHNP/SEFH) en 2017, la *German Society for Nutritional Medicine* (GSNM) en 2009, la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN) en 2002 y la Secretaría de Salud de México en 2008. No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) ni evaluaciones de tecnología sanitarias (ETS) que respondieran directamente a la pregunta PICO de interés.
- Con respecto a las GPC, todas recomendaron el aporte de vitaminas; tanto liposolubles como hidrosolubles, a la NP en pacientes neonatos. Las guías de ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, SENPE/SEGHNP/SEFH y ASPEN presentaron tablas con las concentraciones de vitaminas recomendadas. En tanto que las recomendaciones de las guías elaboradas por NICE, GSNM y la Secretaría de Salud de México no señalan las concentraciones recomendadas para cada vitamina. La principal evidencia para estas guías se basa en el consenso de expertos.
- Pese a la escasa evidencia científica disponible, el uso de multivitamínicos con dosificación pediátrica tiene sustento biológico razonable. Primero, desde el aspecto fisiológicos y la plausibilidad biológica, las vitaminas representan un componente esencial para el desarrollo de las funciones metabólicas y deben brindarse en las cantidades requeridas. Así, el déficit o el exceso de vitaminas puede llevar a complicaciones en la salud en el paciente neonato. De este modo, estas complicaciones en la salud pueden ser prevenibles con el aporte de vitaminas en las dosis específicas requeridas.
- Segundo, los requerimientos nutricionales de vitaminas en la NP son marcadamente diferentes entre pacientes neonatos y adultos. Así, por ejemplo, el requerimiento de tiamina en neonatos es casi la mitad que en adultos (1.2mg vs 3.0 mg, respectivamente); la tercera parte en el caso de niacina (17mg vs 40mg, respectivamente), la quinta parte en el caso de vitamina B12 (1ug vs 5ug, respectivamente) y la décima parte en el caso de vitamina B6 (piridoxina) (0.4

mg vs 4mg). De este modo es necesario brindar el aporte multivitamínico al neonato según sus necesidades nutricionales específicas.

- Tercero: No sería adecuado el uso de multivitamínicos dirigidos a adultos en pacientes neonatos. Esto debido a que estas soluciones tienen concentraciones de vitaminas que se ajustan a las necesidades de los pacientes adultos y son muy diferentes a las necesidades de los pacientes neonatos. De este modo, dosificar dicha solución en función de disminuir la concentración de aquellos componentes que a elevadas concentraciones son tóxicos para el neonato, implicaría disminuir también las concentraciones de otras vitaminas que se requieren aun en mayor cantidad que para un adulto. Es decir, dosificar la solución de adultos para su uso en neonatos representaría que un grupo de vitaminas se ajustara a las dosis y otro grupo se brinde a concentraciones subóptimas o nulas.
- En línea con lo descrito, los especialistas en neonatología/pediatría refieren que el uso de multivitamínicos pediátricos brindarían a través de la NP el aporte requerido, adecuado y completo de vitaminas para los neonatos permitiéndoles un óptimo desarrollo. Por lo tanto, los especialistas opinan que los multivitamínicos pediátricos son un suplemento nutricional necesario para todos los neonatos que requieren NP. Esta posición coincide con la opinión de los expertos internacionales y GPC presentadas en el presente dictamen preliminar.
- Así, el IETSI tomó en cuenta los siguientes aspectos: i) la importancia fisiológica de las vitaminas como nutriente esencial para el desarrollo del ser humano, ii) el vacío terapéutico que se tiene actualmente (pacientes neonatos que reciben NP sin el aporte de algún componente que reemplace las funciones de las vitaminas), iii) todas las guías coinciden en recomendar el uso de multivitamínicos pediátricos en la NP de los neonatos, iv) los requerimientos nutricionales de los neonatos son distintos al de los adultos, v) dosificar un multivitamínico para adultos implicaría no brindar a los neonatos un grupo de vitaminas necesarias para su óptimo desarrollo, además en el contexto de EsSalud, esta solución solo contiene 9 de las 13 vitaminas requeridas y vi) las complicaciones en la salud de los pacientes pediátricos cuando no se les administra vitaminas en las dosis adecuadas pueden ser prevenibles con el aporte de vitaminas en las dosis requeridas. Con ello se concluye que existe la necesidad de brindar el aporte específico requerido de vitaminas para los neonatos que requieren NP; utilizando la mejor opción disponible que se ajuste a las necesidades recomendadas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de multivitamínicos pediátricos que aporten las 13 vitaminas, tanto liposolubles como hidrosolubles, en neonatos que reciben

nutrición parenteral, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la tecnología sobre la eficacia y seguridad de multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas (hidrosolubles y liposolubles) a pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral. Así, la Dra. Rossana Bautista Guevara, Neonatóloga del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto multivitamínico pediátrico endovenoso, según la siguiente pregunta PICO inicial:

**Tabla 1. Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati**

<b>Población</b>	Neonato prematuro y a término que recibe nutrición parenteral
<b>Intervención</b>	Multivitamínico pediátrico endovenoso que aporte las 13 vitaminas (hidrosoluble y liposoluble)
<b>Comparador</b>	No existe
<b>Desenlace</b>	Hipovitaminosis, menos infecciones respiratorias, enfermedades hemorrágicas, osteopenia, acidosis metabólica, menor morbilidad-mortalidad

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con la Dra. Rossana Bautista Guevara, especialista en neonatología, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

**Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista**

<b>Población</b>	Pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral
<b>Intervención</b>	Multivitamínico pediátrico endovenoso que aporte las 13 vitaminas (hidrosoluble y liposoluble)
<b>Comparador</b>	Mejor terapia de soporte
<b>Desenlace</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalidad</li> <li>- Enfermedad pulmonar (*)</li> <li>- Enfermedad hemorrágica</li> <li>- Infecciones neonatales</li> <li>- Calidad de vida</li> <li>- Eventos adversos</li> </ul>

\*Bronco displasia pulmonar

## **B. ASPECTOS GENERALES**

De acuerdo con la convención sobre los derechos del niño, todos los lactantes y niños tienen derecho a recibir una buena nutrición, que normalmente se da por vía oral. Sin embargo, existen circunstancias por las cuales el niño necesitará atención especializada; así como la ayuda para recibir el soporte nutricional necesario (OMS [Internet], 2020a). En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, cada año nacen cerca de 7000 niños; de los cuales, el 10 % requiere de una atención en la unidad de cuidados intensivos neonatales y el 2.5 % son recién nacidos prematuros, menores de 1500 gramos de peso, que requieren cuidados extremos, entre ellos recibir nutrición parenteral (NP)(EsSalud [Internet], 2020).

La NP es una técnica de soporte vital y nutricional para aquellos pacientes donde la vía enteral es insuficiente, inadecuada o está contraindicada. Durante la NP, los nutrientes se administran por vía endovenosa para cubrir las necesidades energéticas y mantener un estado nutricional adecuado. Para la infusión de NP se utilizan catéteres endovenosos centrales. Los detalles de la indicación de NP se describen con mayor profundidad en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019 relacionado a la administración de oligoelementos en la nutrición parenteral de neonatos.

Según la OMS, los componentes clave de una óptima nutrición están constituidos por los macronutrientes (proteínas, lípidos, carbohidratos) y micronutrientes (vitaminas, minerales y oligoelementos) (WHO, 2019), donde cada uno de ellos cumplen funciones de vital importancia que aportan al desarrollo del ser humano. Referente al paciente pediátrico, los requerimientos nutricionales de los neonatos nacidos pretérmino (<37 semanas de gestación) o a término, son especialmente particulares y están relacionados a la edad, peso al nacer, condición fisiológica, estado de hidratación, entre otros. Las vitaminas constituyen un componente esencial para la nutrición, las cuales han tomado mayor importancia durante los últimos años, sobre todo para las GPC relacionadas a NP, que proponen concentraciones diferenciadas entre pacientes neonatos, niños y adultos (Bronsky et al., 2018).

Las vitaminas, son compuestos heterogéneos imprescindibles para la vida, ya que al ingerirlos de forma equilibrada y en dosis adecuadas promueven el correcto funcionamiento fisiológico. La mayoría de las vitaminas, llamadas vitaminas esenciales, no pueden ser elaboradas por el organismo del ser humano, por lo tanto, estas son adquiridas mediante el aporte externo de nutrientes. Desde el aspecto fisiológico, las vitaminas actúan como catalizadoras de todos los procesos fisiológicos (directa o indirectamente)(Masri et al., 2015; Pannia et al., 2016; Semba, 2012). Los requisitos diarios no son muy altos, hablamos de microgramos o miligramos y se calculan dependiendo de factores como el peso, la condición fisiológica y la edad del paciente. En ese contexto, tanto las deficiencias (hipovitaminosis) como el exceso

(hipervitaminosis) de los niveles vitamínicos corporales pueden producir enfermedades que van desde leves a graves causando incluso, la muerte (OMS [Internet], 2020b).

Las vitaminas pueden clasificarse en vitaminas liposolubles: vitamina A (retinolftalina), D (calciferol), E (tocoferol) y K (fitomenadiona), y vitaminas hidrosolubles: vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina o ácido nicotínico), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B7/8 (biotina), B9 (ácido fólico), B12 (cobalamina) y vitamina C (ácido ascórbico). Las vitaminas liposolubles pueden almacenarse en el organismo mientras que las hidrosolubles se excretan por la orina, por lo que será necesario un aporte nutricional diario sobre todo de estas últimas (Apaza Paucara, 2014).

Las concentraciones recomendadas por las GPC, para el aporte nutricional en la NP, están en función de la edad, peso, condición fisiológica y estado de hidratación del paciente, entre otros aspectos. A la fecha, las concentraciones exactas de vitaminas que son recomendadas por las diferentes sociedades especializadas y guías de práctica clínica no están del todo consensuadas, debido a que no se ha establecido aun el requerimiento exacto de cada vitamina para pacientes pediátricos. No obstante, se observa una clara diferencia entre las concentraciones sugeridas para adultos comparada con la de los niños. Para el caso particular de los neonatos, se proponen concentraciones diferenciadas de vitaminas en la NP, basándose en las condiciones fisiológicas subyacentes de los neonatos; las cuales están relacionadas a su menor cantidad de vitaminas de reserva debido al menor desarrollo funcional porque no completaron el tiempo necesario dentro del vientre materno (Ádén et al., 2019; Moreno-Fernandez et al., 2019; Moyses et al., 2013).

Los productos multivitamínicos dirigidos a adultos no pueden emplearse en pacientes neonatos. Como ya se mencionó anteriormente, el requerimiento vitamínico de los pacientes neonatos es muy distinto al de los adultos. Para algunas vitaminas el requerimiento en pacientes neonatos es mayor y para otro grupo de vitaminas, el requerimiento es menor. Así, al dosificar el multivitamínico de adulto en función al requerimiento de los neonatos, la concentración de un grupo de vitaminas se aproximará al requerimiento de paciente neonato, pero otras quedarán por debajo; resultando en un aporte sub óptimo e ineficiente de un grupo de vitaminas. Por este motivo, en el mercado existe una serie de productos multivitamínicos de uso endovenoso para la NP con concentraciones diferenciadas entre uso pediátrico y adulto.

Actualmente, en EsSalud, los neonatos que requieren de NP reciben una formulación nutricional endovenosa con aporte nitrogenado (proteínas), calórico (hidratos de carbono), ácidos grasos esenciales, agua, electrolitos, oligoelementos y minerales; pero falta el aporte vitamínico. Al respecto, dentro del Petitorio Farmacológico de EsSalud se cuenta con un suplemento multivitamínico dirigido para adultos con concentraciones de vitaminas diferentes a las recomendadas para los pacientes neonatos. Además, este suplemento vitamínico para adultos solo aporta 9 de las 13 vitaminas necesarias para el neonato. De ese modo, los especialistas manifiestan la necesidad de contar con un

suplemento multivitamínico endovenosos de uso pediátrico para NP que aporte las 13 vitaminas necesarias para el óptimo desarrollo de los pacientes neonatos.

En ese sentido, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas (hidrosolubles y liposolubles) a pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

#### Multivitamínicos para nutrición parenteral de uso pediátrico

Los multivitamínicos de uso endovenoso para nutrición parenteral son productos líquidos o liofilizados, estériles, que contienen un conjunto de vitaminas liposolubles como: vitamina A (retinolftalina), D (calciferol), E (tocoferol), K (fitomenadiona) e hidrosolubles como: vitamina B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B3 (niacina o ácido nicotínico), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B7/8 (biotina), B9 (ácido fólico), B12 (cobalamina) y vitamina C (ácido ascórbico).

Actualmente en el mercado global existen diferentes productos multivitamínicos comerciales para nutrición parenteral de uso pediátrico que aportan las 13 vitaminas o un menor número de ellas. Entre estas opciones tenemos: Infuvit® pediátrico (13 vitaminas), Soluvit® + Vitalipid® Infantil (13 vitaminas), Cernevit® (12 vitaminas, sin vitamina K), Rivial pediátrico® (13 vitaminas). En el mercado peruano, se encuentran disponibles dos multivitamínicos para NP de uso pediátrico, Rivial pediátrico® y Vitalipid®, ambos con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID). Por otro lado, Vitalipid® contiene solo 4 vitaminas en tanto que Rivial pediátrico® comprende las 13 vitaminas.

**Tabla 3.** Registro sanitario de multivitamínicos pediátricos en el Perú

Registro Sanitario (RS)	Fecha de vencimiento de RS	Nombre	Laboratorio	Presentación	Costo *
E23308	12/02/2020 **	VITALIPID N INFANT	Fresenius Kabi Ab	Ampolla de 10 ml (4 vitaminas)	No descrita
EE04755	23/02/2022	RIVAL PEDIATRICO	Corporacion ALM S.A.C.	Ampolla de 5 ml con polvo liofilizado más ampolla de 5 ml con diluyente (13 vitaminas)	S/ 67.50

(\*) Los costos fueron obtenidos del portal de observatorio de precios de DIGEMID <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/>. Fecha de acceso: 31 de agosto del 2020.

(\*\*) Según los descrito en la página web de registros sanitarios de DIGEMID: "La vigencia del Registro Sanitario de este producto, se tendrá por prorrogado hasta el pronunciamiento de la Autoridad Sanitaria, respecto a la solicitud de Reinscripción presentada, Segunda Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2011-SA y Primera Disposición Complementaria Transitoria del Decreto Supremo N° 016-2013-SA"

### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas (hidrosolubles y liposolubles) a pacientes neonatos que reciben NP.

La búsqueda sistemática se basó en una metodología escalonada, la cual consistió en la búsqueda inicial de estudios secundarios (de tipo revisiones sistemáticas de ECA) que respondan a la pregunta PICO, seguido de la búsqueda de estudios primarios (de tipo ensayos clínicos aleatorizados). Esta búsqueda se realizó en las bases de datos *The Cochrane Library*, PubMed, LILACS y el metabuscador TRIP Database.

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual dentro de las bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo la *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Institute for Clinical and Economic Review* (ICER), *The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare* (IQWiG por sus siglas en alemán), *Base regional de informes de evaluación de tecnologías en salud de las Américas* (BRISA) y páginas web de organizaciones especializadas en el manejo de pacientes neonatos que NP. Se realizó una búsqueda adicional en la página web de *clinicaltrial.gov* para poder identificar ensayos clínicos en curso, corroborar los resultados y eventos adversos reportados en las publicaciones.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Las estrategias de búsqueda utilizadas incluyeron términos relacionados a la población e intervención de interés. Se emplearon términos MeSH<sup>1</sup>, términos controlados; así como términos generales de lenguaje libre junto con operadores booleanos acordes a cada una de las bases de datos elegidas para la búsqueda.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS junto con el número de registros obtenidos se encuentran en las tablas 1, 2 y 3 del material suplementario.

---

<sup>1</sup> Término MeSH: Es el acrónimo de Medical Subject Headings, es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

### **C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

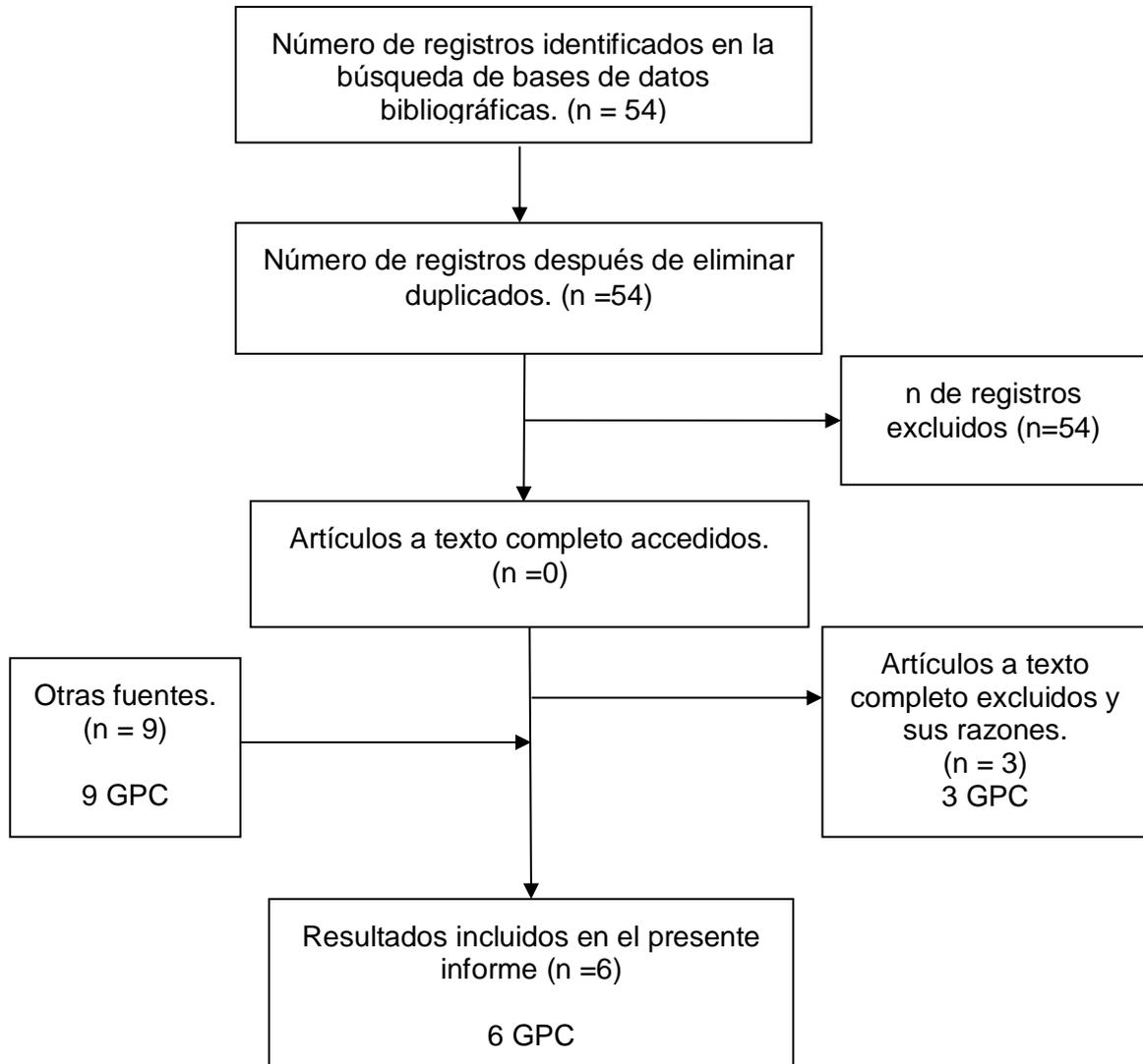
La búsqueda bibliográfica se centró en GPC, ETS y revisiones sistemáticas (RS) de ECA, con o sin meta-análisis (MA). Para esta revisión se incluyeron GPC que brinden recomendaciones sobre NP en pacientes neonatos, ETS sobre el uso de suplementos multivitamínicos en estos pacientes; así como ECA o RS (con o sin MA) que compararon el uso de suplementos multivitamínicos pediátricos versus la mejor terapia de soporte. Se excluyeron ensayos clínicos publicados solo como resúmenes en conferencias o congresos, así como aquellos ensayos clínicos realizados en modelos no humanos u otros modelos in vitro.

Ante la ausencia de ECA que respondieran directamente a la PICO de interés del presente dictamen, se consideraron documentos que respondan la pregunta PICO de manera indirecta. Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). La selección de los estudios se llevó a cabo evaluando los títulos y resúmenes en relación con la pregunta PICO, y seleccionando aquellos que serían evaluados a texto completo. Sólo se incluyeron documentos en inglés o español según la fuente consultada.

La selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen esta descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

## IV. RESULTADOS

**Figura N° 1:** Flujograma de selección de Bibliografía Encontrada (David Moher, 2009)



GPC=guía de práctica clínica, ETS=evaluación de tecnología sanitaria, RS=revisión sistemática, ECA=ensayo clínico controlado aleatorizado

## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas (hidrosolubles y liposolubles) en pacientes neonatos que reciben NP. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

### Guías de práctica clínica

#### Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “*Neonatal parenteral nutrition*” 2020 (NICE, 2020).
- The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) / Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) /European Society for Paediatric Research (ESPR) / Chinese Society Of Parenteral And Enteral Nutrition (CSPEN). “*ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins*” 2018 (Bronsky et al., 2018).
- Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) / Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) / Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)–“Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica” 2017 (Pedrón Giner et al., 2017).
- German Society for Nutritional Medicine – “*Neonatology/Paediatrics – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13*” 2009 (Fusch et al., 2009).
- American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) – “*Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients*” 2002 (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002).
- México: Secretaria de Salud – “*Nutrición Parenteral en Pediatría*” 2008 (Mexico: Secretaria de Salud, 2008).

#### Publicaciones **No** incluidas en la evaluación de la evidencia

- ESPGHAN / ESPEN / ESPR – “*Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*”

(ESPEN), *Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR)* 2005 (Koletzko et al., 2005).

Esta GPC se excluyó porque constituye una versión anterior a la publicada recientemente en el 2018, la cual ha sido incluida para el presente dictamen.

- Canadian Paediatric Society, Nutrition Committee – *“Nutrient Needs And Feeding of Premature Infants”* 1995 (Canadian Paediatric Society: Nutrition Committee., 1995).

No se incluyó esta GPC debido a que no utilizó un sistema de gradación para la valoración de la evidencia y sus recomendaciones.

- Greene et al., 1988 – *“Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of The American Society for Clinical Nutrition”* 1988(Greene et al., 1988).

No se incluyó este documento debido a que se trata de una revisión y consenso de expertos y que no presento un sistema de gradación para la valoración de las recomendaciones.

### **Evaluaciones de tecnologías sanitarias**

No se encontraron ETS que respondieran a la pregunta PICO de este dictamen.

### **Revisiones sistemáticas**

No se encontraron RS que respondieran a la pregunta PICO de este dictamen.

### **Ensayos clínicos**

No se encontraron ensayos clínicos que respondieran a la pregunta PICO de este dictamen.

### **Estudios no publicados o en desarrollo**

No se encontraron estudios en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

#### **National Institute for Health and Care Excellence (NICE). “[NG 154] Neonatal parenteral nutrition” 2020 (NICE, 2020)**

Esta GPC desarrollada por NICE contiene recomendaciones para el manejo de nutrición parenteral en neonatos. Su elaboración sigue los lineamientos establecidos en los documentos “*The guidelines manual*” ([www.bsuh.nhs.uk/wp-content/uploads/sites/5/2016/09/The-guidelines-manual-NICE.pdf](http://www.bsuh.nhs.uk/wp-content/uploads/sites/5/2016/09/The-guidelines-manual-NICE.pdf)) y “*How NICE clinical guidelines are developed: an overview for stakeholders the public and the NHS*”. Adicionalmente, los detalles de la elaboración y metodología de actualización de esta guía se encuentran en la página web de la institución ([www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk)). Para el desarrollo de las 23 preguntas de revisión consideradas en la presente guía se tomaron como marcos referenciales los siguientes: i) revisiones de intervención, ii) revisiones de pronóstico, iii) revisiones cualitativas y iv) consenso formal. Estos marcos guiaron el desarrollo de protocolos de revisión, la búsqueda de la literatura, el proceso y valoración crítica de la síntesis de evidencia. Ello también facilitó el desarrollo de las recomendaciones por el comité.

Con respecto a la pregunta PICO de interés, la guía recomienda el aporte de vitaminas como parte de los constituyentes de la nutrición parenteral neonatal. Así, los autores describen que se deben administrar vitaminas intravenosas liposolubles e hidrosolubles a diario, idealmente desde el principio o lo antes posible después de comenzar la nutrición parenteral, para mantener los requisitos diarios estándar. Sin embargo, no presentan el detalle de las dosis recomendadas para cada una de las vitaminas.

Las recomendaciones formuladas, en específico para los constituyentes de la NP en neonatos, fueron desarrolladas por método de consenso formal basados en el conocimiento y experiencia del comité, mediante la técnica del grupo nominal (Murphy et al., 1998), que por lo general se realiza mediante un proceso interactivo y se retienen las opciones de alto acuerdo. De este modo, el comité acordó que las revisiones de evidencia clínica no serían las más apropiadas para los temas relacionados a la NP, sino que se guiarían por principios fisiológicos, fisiopatológicos y clínicos, como por ejemplo los referidos al aporte de vitaminas, minerales, volumen de líquidos y electrolitos. Mayor detalle respecto al método de consenso empleado se encuentra en el suplemento C de métodos: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154/evidence/methods-pdf-7084675983>.

Adicionalmente relacionado al aporte de vitaminas, el comité acordó que las vitaminas son una parte esencial de las necesidades nutricionales de un neonato y se discutió si

las vitaminas deben proporcionarse diariamente. En ese sentido, el comité señala que los neonatos obtienen la mayor parte de reservas vitamínicas de su madre (durante el tercer trimestre de embarazo); por lo tanto, los neonatos prematuros son relativamente deficientes de vitaminas. El comité acordó por ello, que las vitaminas diarias mejorarían la tasa de acumulación de vitaminas, lo que representaría la mejor práctica clínica. Asimismo, el comité acordó que esto aplicaría también para los neonatos a término que necesitan nutrición parenteral dado que probablemente tengan problemas quirúrgicos o se encuentren críticamente mal, por lo que no establecería una nutrición enteral rápidamente. Por otro lado, no hubo consenso sobre hacer una recomendación por separado para los recién nacidos pretérmino y a término.

Dentro de las limitaciones metodológicas se encuentra la falta de información suficiente que permita al lector conocer al detalle el sistema de búsqueda y los criterios de selección de la evidencia encontrada; así como las fortalezas y limitaciones del conjunto de la evidencia. Además, esta guía no fue revisada por pares externos antes de su publicación. En relación a los conflictos de interés, 9 de los 14 miembros del comité declararon haber tenido relación con industrias relacionadas a la producción de suplementos vitamínicos y nutricionales bajo los vínculos de asesoría, consultoría, presentaciones en conferencias, etc.

De este modo, la guía de NICE recomienda el aporte de vitaminas endovenosas tanto liposolubles como hidrosolubles a pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral. Las recomendaciones planteadas de efectuaron a través de consensos de expertos en función de su conocimiento y experiencia.

**The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) / Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) / European Society for Paediatric Research (ESPR) / Chinese Society Of Parenteral And Enteral Nutrition (CSPEN). "ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins"2018 (Bronsky et al., 2018)**

Esta GPC fue desarrollada por las sociedades ESPGHAN, ESPEN, ESPR y CSPEN para el manejo de la nutrición parenteral pediátrica, con relación específica a las vitaminas.

Esta GPC constituye una versión actualizada de la publicada en el 2005, la búsqueda de la información fue realizada utilizando la base de datos Ovid Medline y se centró entre los años 2004 a diciembre 2014. Paralelamente los expertos realizaron búsquedas independientes utilizando términos más específicos. La calidad y los niveles de

gradación fueron valorados por la escala GRADE<sup>2</sup>, determinando el grado de evidencia y el nivel de recomendación.

Respecto a la información de interés para responder a la pregunta PICO, la guía recomienda el aporte de vitaminas, tanto liposolubles como hidrosolubles a pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral, describiendo la dosis recomendada de cada componente vitamínico para tres etapas de la vida del niño: neonatos pretérmino, neonatos a término hasta los 12 meses, niños y adolescentes 1 a 18 años (ver Tabla 4).

Las recomendaciones se plantearon bajo tres ítems, descritos a continuación:

- Los neonatos y niños que reciben NP deben recibir vitaminas parenterales (recomendación de grado “0”, nivel de evidencia 4, y forma de recomendación: fuertemente recomendada).

#### <sup>2</sup>Nivel de evidencia

Nivel	Tipo de evidencia
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con bajo riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ECA o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios caso-control o estudios de cohortes. Estudios de cohorte o caso-control de alta calidad con un riesgo muy bajo de confusión o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohorte o caso-control bien realizados con un bajo riesgo de confusión o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación es causal
2-	Estudios caso-control o estudios de cohortes con un alto riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos.
4	Opinión de expertos

#### Grado de recomendación

	Nivel de evidencia
A	Al menos un metanálisis, revisiones sistemáticas o ECA clasificados como 1 ++, y directamente aplicables a la población objetivo; o, Un conjunto de pruebas que consiste principalmente en estudios clasificados como 1+, directamente aplicables a la población objetivo y que demuestran la consistencia general de los resultados
B	Un conjunto de evidencia que incluye estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicables a la población objetivo; o, Un conjunto de pruebas que incluye estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población objetivo y que demuestran consistencia general de los resultados; o. Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1 ++ o 1+
0	Nivel de evidencia 3 o 4; o, Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2 ++ o 2+
GPP	GPP Puntos de buenas prácticas: mejores prácticas recomendadas basadas en la experiencia clínica del grupo de desarrollo de la guía

#### Forma de recomendación

Recomendación	Juicio
Fuerte recomendación en contra	Las consecuencias indeseables superan claramente las consecuencias deseables
Recomendación condicional en contra	Las consecuencias indeseables probablemente superen las consecuencias deseables.
Recomendación para investigación y posiblemente recomendación condicional para uso restringido a ensayos	El equilibrio entre las consecuencias deseables e indeseables está estrechamente equilibrado o incierto
Recomendación condicional a favor	Las consecuencias deseables probablemente superen las consecuencias indeseables.
Recomendación fuerte a favor	Las consecuencias deseables superan claramente las consecuencias indeseables.

- Siempre que sea posible, se deben agregar las vitaminas hidrosolubles y liposolubles a emulsiones de lípidos o a una mezcla que contenga lípidos para aumentar la estabilidad de las vitaminas (recomendación de grado “0”, nivel de evidencia 4 y forma de recomendación: fuertemente recomendada).
- No se han establecido las dosis óptimas y las condiciones de infusión de vitaminas en lactantes y niños. Las vitaminas deben administrarse en las dosis mencionadas en la tabla 4, valorada como recomendación de grado GPP y forma de recomendación: condicional.

**Tabla 4.** Requerimientos de vitaminas en función de la edad. *Obtenido de Bronsky et al., 2018.*

Vitamina	Neonatos pretérmino	Neonatos a 12 meses	Niños y adolescentes (1 a 18 años)
Vitamina A	700-1500 UI (227-455ug/kg/d)	150-300 ug/kg/d ó 2300 UI/d (697 ug/d)	150 ug/d
Vitamina D	200-1000 UI/d ó 80-400 UI/kg/d	400 UI/d ó 40-150 UI/kg/d	400-600 UI/d
Vitamina E	2.8-3.5 mg/kg/d ó 2.8-3.5 UI/kg/d	2.8-3.5 mg/kg/d ó 2.8-3.5 UI/kg/d	11 mg/d ó 11 UI/d
Vitamina K	10 ug/kg/d	10 ug/kg/d	200 ug/d
Vitamina C	15-25 mg/kg/d	15-25 mg/kg/d	80 mg/d
Tiamina	0.35-0.50 mg/kg/d	0.35-0.50 mg/kg/d	1.2 mg/d
Riboflavina	0.15-0.2 mg/kg/d	0.15-0.2 mg/kg/d	1.4 mg/d
Piridoxina	0.15-0.2 mg/kg/d	0.15-0.2 mg/kg/d	1.0 mg/kg/d
Niacina	4-6.8 mg/kg/d	4-6.8 mg/kg/d	17 mg/d
Vitamina B12	0.3 ug/kg/d	0.3 ug/kg/d	1 ug/kg/d
Ácido pantoténico	2.5 mg/kg/d	2.5 mg/kg/d	5 mg/d
Biotina	5-8 ug/kg/d	5-8 ug/kg/d	20 ug/d
Ácido fólico	56 ug/kg/d	56 ug/kg/d	140 ug/d

La evidencia utilizada para la formulación de estas recomendaciones están basadas principalmente en opinión de expertos, asimismo se citan: un reporte basado en un consenso de expertos, una revisión narrativa y un capítulo de libro (Greene et al., 1988; Greer, 2000; Tsang, 1993).

Esta GPC, en conformidad con los criterios establecidos en el domino 3 del instrumento AGREE II, cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, establece los criterios para la selección de la evidencia, indica los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones (consenso, evidencia y la decisión del análisis). No obstante, no indica revisión externa ni la actualización de la GPC. Con respecto a los conflictos de interés, los autores de la guía declararon no tenerlos.

De este modo, la guía de las sociedades ESPGHAN, ESPEN, ESPR y CSPEN recomienda fuertemente el aporte de vitaminas endovenosas tanto liposolubles como hidrosolubles a pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral. Asimismo, describe las dosis recomendadas para pacientes pediátricos en tres etapas, de las cuales dos de ellos corresponden a: a) neonatos pretérmino y b) neonatos a término hasta los 12 meses. Las recomendaciones planteadas se efectuaron principalmente a través del consenso de expertos.

**Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE) / Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP) / Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH) – “Guía de práctica clínica SENPE/SEGHP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica” (Pedrón Giner et al., 2017)**

Esta GPC fue desarrollada por las sociedades españolas SENPE / SEGHP / SEFH para el manejo de la NP pediátrica. Consta de una guía principal y 8 suplementos. La búsqueda de la información y la valoración de la evidencia y grado de recomendación siguieron los criterios del centro de Oxford<sup>3</sup> para la medicina basada en evidencia.

Esta guía recomienda el uso de vitaminas en la NP pediátrica; no obstante, no brinda la valoración de la recomendación. Esta recomendación está basada en tres publicaciones: un consenso de expertos, un reporte de la sociedad ASPEN sobre su posición y recomendación frente a multivitamínicos y elementos traza comerciales hasta ese momento (Gomis Muñoz et al., 2007; Vanek et al., 2012), y a la versión anterior de esta guía. De este modo, los autores también declaran que las dosis de vitaminas

<sup>3</sup>Nivel de evidencia

1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica (“todos o ninguno”) (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	<i>Outcomes research</i> (***), estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad
3b	Estudio de casos y controles.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (****)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, <i>bench research</i> o <i>first principles</i> (*****)

(\*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno. (\*\*) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%. (\*\*\*) Hace referencia a estudios de cohorte de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben. (\*\*\*\*) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas. (\*\*\*\*\*) El término *first principles* hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos, en cambio *bench research* se refiere a estudios en laboratorio.

**Grado de recomendación**

A	Estudios consistentes de nivel 1
B	Estudios consistentes de nivel 2 o 3, o extrapolación de nivel 1
C	Estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2 o 3
D	Evidencia de nivel 5 o estudios preocupantemente inconsistentes o no concluyentes de cualquier nivel

recomendadas por esta guía (liposolubles e hidrosolubles) se basaron en lo descrito por la GPC de ASPEN (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002); la cual también ha sido incluida y se describirá a detalle más adelante, y lo propone en dosis diferenciadas para tres etapas: neonato pretérmino, lactante y niño (ver Tabla 5)

**Tabla 5.** Aporte de vitaminas en la nutrición parenteral. *Obtenido de (Pedrón Giner et al., 2017)*

Vitamina	Recién nacido Pretérmino (dosis/kg/día)	Lactante (dosis/kg/día)	Niño (dosis/día)
A (ug)*	210-455	150-300	700
E (mg)	2.8-3.5	2.8-3.5	7
K (ug)	10	10	200
D (ug)*	1-4	3.2	10
C (mg)	15-25	15-25	80
B1 (mg)	0.2-0.35	0.35-0.5	1.2
B2 (mg)	0.15-0.2	0.15-0.2	1.4
B3 (mg)	4-6.8	4-6.8	17
B5 (mg)	1-2	1-2	5
B6 (mg)	0.15- 0.2	0.15- 0.2	1
Biotina (ug)	5-8	5-8	20
Folato (ug)	56	56	140
B12 (ug)	0.3	0.3	1

(\*) 1 ug de Vitamina A: 3.3 UI; 1 ugde Vitamina D: 40 UI

En relación a la calidad de la guía, en conformidad con los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, esta guía cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, indica claramente la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo, y presenta revisión externa por pares. No obstante, no quedan claros los criterios para la selección de la evidencia, los métodos utilizados para la formulación de la recomendación de interés ni la actualización de la GPC. Tampoco se describen de manera clara las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Con respecto a los conflictos de interés, los autores de la guía declararon no tenerlos.

Por otro lado, queda clara la posición de los autores frente a la recomendación de uso de vitaminas en la NP pediátrica, tanto en la guía central como en los suplementos, especificándola en el suplemento "Requerimientos en nutrición parenteral pediátrica". Así también, se mencionan algunas marcas de multivitamínicos comerciales de uso pediátrico y sus concentraciones.

De este modo, la guía de las sociedades españolas SENPE / SEGHNPE / SEFH recomienda el aporte de vitaminas endovenosas tanto liposolubles como hidrosolubles

a pacientes pediátricos que reciben nutrición parenteral. Asimismo, describe las dosis recomendadas para pacientes pediátricos en tres etapas, de las cuales dos de ellos corresponden a: a) neonatos pretérmino y b) lactantes. Los autores no presentaron una valoración para estas recomendaciones, pero hicieron referencia a estudios descriptivos. Las dosis se basaron en lo reportado por la GPC de ASPEN, la cual se detallará más adelante.

**German Society for Nutritional Medicine (GSNM) – “Neonatology/Paediatrics – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13” (Fusch et al., 2009)**

Esta GPC fue desarrollada por la Sociedad Alemana de Medicina Nutricional, preparada en colaboración con nueve sociedades médicas (i) la Sociedad Alemana de Anestesiología y Medicina Intensiva, (ii) la Sociedad Alemana de Cirugía, (iii) la Sociedad Alemana de Pediatría, (iv) la Sociedad Alemana de Medicina Interna, (v) la Sociedad Alemana de Medicina Intensiva Interna y Emergencia, (vi) la Sociedad Alemana de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, (vii) la Sociedad Alemana de Diabetes, (viii) la Alianza interdisciplinaria para la medicina intensiva y de emergencia, y (ix) la Sociedad de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición. La búsqueda de la información se llevó a cabo por grupos de trabajo a través de búsquedas sistemáticas, considerando publicaciones relevantes presentadas antes de 1900, la valoración de la evidencia y el grado de las recomendaciones fueron realizados por al menos dos miembros del grupo de trabajo independientemente uno del otro, según las pautas proporcionadas por el “*Joint Committee for Scientific Specialist Medical Associations*” (AWMF) y la “*Agency for Quality in Medicine*” (AQuMed / AEZQ)<sup>4</sup>. Esta GPC contiene 19 capítulos de los cuales los correspondientes a métodos y nutrición pediátrica/neonatología corresponden a los números 1 y 13 respectivamente.

En relación a la información relevante para responder a la pregunta PICO, esta guía recomienda el aporte de vitaminas en la nutrición parenteral para la población pediátrica (pacientes neonatales, niños mayores y adolescentes), y valora esta recomendación como grado “C”. Las dosis recomendadas no se describen en detalle para los pacientes pediátricos, pero refieren que toman como base lo reportado por el estudio de Greene

<sup>4</sup>Grado de recomendaciones, según las pautas proporcionadas por AWMF y AQuMed / AEZQ

A	Ia, Ib	Recomendado sin reservas (Literatura convincente de alta calidad que contiene al menos un estudio aleatorizado)
B	Ila, Ilb, III	Recomendado (Estudios no aleatorios bien realizados)
C	IV	Recomendado con reservas (opiniones de grupos de expertos y / o experiencia clínica de autoridades reconocidas. indica una falta de estudios clínicos directamente aplicables de buena calidad)

Nivel de evidencia, según las pautas proporcionadas por AWMF y AQuMed / AEZQ

Ia	Metanálisis de estudios controlados aleatorizados
Ib	Al menos un estudio controlado aleatorizado
Ila	Al menos un estudio controlado bien diseñado sin aleatorización
Ilb	Al menos otro tipo de estudio cuasiexperimental bien diseñado
III	Estudios descriptivos, no experimentales bien diseñados, ejemplo: estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles.
IV	Informes de comités de expertos u opiniones de expertos y / o experiencia clínica de autoridades reconocidas

et al de 1988, un estudio basado en revisiones y consensos de expertos. Adicionalmente, los autores declaran que ningún suplemento vitamínico parenteral disponible en el mercado alemán cumple con las recomendaciones para neonatos prematuros, manifestando así la importancia y necesidad de un suplemento vitamínico que se adecúe a las necesidades recomendadas por los pacientes neonatales, en especial para aquellos pretérmino.

Esta GPC, en conformidad con los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, establece los criterios para la selección de la evidencia, indica los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones (consenso, evidencia y la decisión del análisis). No obstante, no se indica revisión externa y actualización de la GPC, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Así también, los autores describen las limitaciones que se presentaron en cuando a la evidencia encontrada y se detallan los criterios de búsqueda para la población de interés (capítulo Neonatología/pediatría). Con respecto a los conflictos de interés, todos los autores de la guía declararon no tenerlos.

De este modo, esta guía recomienda el aporte de vitaminas a la nutrición parenteral pediátrica, tanto liposolubles como hidrosolubles, basándose en opinión de expertos y las dosis recomendadas o establecidas en el documento realizado por Greene et al. 1988.

**American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) – “Guidelines for the Use of Parenteral and Enteral Nutrition in Adult and Pediatric Patients” 2002 (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002)**

Esta GPC fue desarrollada por la sociedad americana de nutrición enteral y parenteral (ASPEN) de los Estados Unidos para el manejo de la nutrición parenteral en pacientes adultos y pediátricos. Se realizó una búsqueda de la información en las bases de datos PubMed y Cochrane Library. La solidez de la evidencia que respalda cada recomendación fue valorada utilizando una versión modificada del método utilizado por la agencia de investigación y calidad de la atención médica “Agency for Healthcare Research and Quality” (AHRQ), del departamento de salud y servicios humanos de los Estados Unidos. El equipo técnico elaborador de la guía utilizó los criterios de la AHRQ<sup>5</sup> para clasificar la fuerza de la evidencia que respalda cada recomendación de la guía.

<sup>5</sup>Nivel de evidencia y recomendación según la escala de la Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Nivel	Evidencia
A	Hay buena evidencia basada en la investigación para apoyar la guía (ensayos prospectivos, aleatorizados).
B	Existe evidencia justa basada en la investigación para respaldar la directriz (estudios bien diseñados <sup>4</sup> sin aleatorización).
C	La directriz se basa en la opinión de expertos y el consenso editorial.

Los autores definieron como paciente pediátrico a pacientes <17 años, incluso neonatos prematuros, recién nacidos a término, bebés, niños y adolescentes.

Con respecto a la pregunta PICO, esta GPC recomienda el aporte de vitaminas, tanto liposolubles como hidrosolubles, a la nutrición parenteral pediátrica, dicha recomendación fue valorada como de grado “A”, y sobre la base del estudio de Greene et al. Como se mencionó anteriormente, este es un estudio basado en consenso de expertos y una revisión de literatura (Borum, 1995; Greene et al., 1988). En la guía se plantearon dosis generales para pacientes pediátricos que requieren NP (ver Tabla 6)

**Tabla 6.** Aporte de vitaminas en la nutrición parenteral pediátrica. (ASPEN Board of Directors and the Clinical **Guidelines** Task Force, 2002)

Vitamina	Enteral/día	Parenteral/día
Tiamina	0.3-0.4 mg	1.2 mg
Riboflavina	0.4-0.5 mg	1.4 mg
Niacina	5-6 mg	17 mg
Ácido fólico	25-35 ug	140 ug
Ácido pantoténico	2-3 mg	5 mg
B6	0.3-0.6 mg	1 mg
B12	0.3-0.5 ug	1 ug
Biotina	10-15 ug	20 ug
Ácido ascórbico	30-35 mg	80 mg
A	375 ug	700 ug
D	7.5-10 ug	10 ug
E	3-4 mg	7 mg
K	5-10 ug	200 ug

En relación a algunas consideraciones especiales, las recomendaciones de aportes vitamínicos que se proporcionan en la guía fueron pensadas para pacientes pediátricos estables y no se tienen en cuenta las condiciones de estrés catabólico, soporte ventilatorio o disfunción orgánica. Los autores declaran que el estudio de Greene et al., en el que basaron, también incluyen dosis sugeridas para neonatos a pretérmino. Adicionalmente los autores refieren que, para evitar la posible toxicidad relacionada con el metabolismo de los pacientes neonatos, las preparaciones multivitamínicas administradas al neonato, en especial al neonato prematuro, deben ser formuladas sin la sustancia propilenglicol o polisorbato, que se puede encontrar en formulaciones para adultos.

Esta GPC, en conformidad con los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, indica los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones (formulación de las recomendaciones por expertos, revisión por pares, edición y reevaluación de las recomendaciones y la evidencia) e indica claramente la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo. No obstante, la guía no describe con

claridad qué grupo de expertos elaboró cada sección del documento, tampoco se describen de manera clara las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios y los riesgos. Tampoco se describe el proceso de actualización de la GPC. Con respecto a los conflictos de interés, los autores de la guía declararon no tenerlos.

De este modo, esta guía recomienda el aporte de vitaminas, tanto liposolubles como hidrosolubles, a la nutrición parenteral pediátrica; basándose principalmente en un documento que describe el lineamiento de uso de vitaminas en la NP pediátrica realizado a través de opinión de expertos y revisiones. Además, menciona la importancia de usar multivitamínicos de uso pediátrico que no contengan sustancias que normalmente se puedan encontrar en formulaciones para adultos.

### **Mexico: Secretaria de Salud – “Nutricion Parenteral en Pediatria” (Mexico: Secretaria de Salud, 2008)**

Esta GPC fue desarrollada con la participación de las instituciones que conforman el Sistema Nacional de Salud de México, bajo la coordinación del Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC). La metodología empleada se constituyó por i) la definición del enfoque de la GPC, ii) la elaboración de las preguntas clínicas, iii) los métodos empleados para coleccionar y seleccionar la evidencia, y el protocolo sistematizado de búsqueda, que incluyó una revisión sistemática de la evidencia, una búsqueda en las bases de datos electrónicos, una búsqueda de guías en centros elaboradores o compiladores, y una búsqueda manual de la literatura, y iv) la construcción y validación de la guía. Se incluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, ensayos clínicos y estudios observacionales. La valoración de la información fue medida utilizando la escala de Shekelle<sup>6</sup> modificada.

En relación a la pregunta PICO de interés, esta guía recomienda que la población pediátrica reciba vitaminas (liposolubles e hidrosolubles) durante la NP. Asimismo, menciona que la recomendación actual está basada en la infusión diaria de vitaminas por vía parenteral con excepción de la vitamina K, la cual puede ser administrada una

<sup>6</sup>Escala de valoración según Shekelle modificada

Nivel de evidencia	
1a	Meta análisis de los estudios clínicos aleatorizados
1b	Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado aleatorio
2a	Evidencia de por lo menos un estudio clínico controlado sin aleatoriedad
2b	Al menos otro tipo de estudio cuasi experimental o estudios de cohorte
3	Evidencia de un estudio descriptivo no experimental, tal como estudios comparativos, estudios de correlación, casos y controles y revisiones clínicas
4	Evidencia de comité de expertos, reportes, opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia o ambas

Fuerza de la recomendación	
A	Directamente basada en evidencia categoría 1
B	Directamente basada en evidencia categoría 2 o recomendaciones extrapoladas de evidencia 1
C	Directamente basada en evidencia categoría 3 o recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 1 o 2
D	Directamente basada en evidencia categoría 4 o recomendaciones extrapoladas de evidencias categorías 2 y 3

vez por semana. Las dosis óptimas y condiciones de vitaminas no han sido establecidas en niños, de ahí que las recomendaciones estén basadas en consensos de expertos. Todo ello se valoró con grado de recomendación "C". La evidencia de soporte corresponde a dos GPC (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002; Koletzko et al., 2005), una de las cuales no fue incluida en el presente dictamen debido a que se trató de la versión previa a la incluida. La recomendación de uso no describió las dosis de cada componente vitamínico.

Esta GPC, en conformidad con los criterios establecidos en el dominio 3 del instrumento AGREE II, cumple con los criterios de una búsqueda sistemática de la información, establece los criterios para la selección de la evidencia, indica los métodos utilizados para la formulación de las recomendaciones (consenso, evidencia y la decisión del análisis) indica claramente la relación entre cada una de las recomendaciones y la evidencia de respaldo; así como la presencia de una revisión externa y el proceso de actualización de la GPC. No obstante, no se describen de manera clara las fortalezas y limitaciones de la evidencia de respaldo, ni las consideraciones sobre los beneficios en la salud, los efectos secundarios ni los riesgos. Con respecto a los conflictos de interés, los autores de la guía declararon no tenerlos.

De este modo, esta guía recomienda el aporte de vitaminas a la nutrición parenteral pediátrica, tanto liposoluble como hidrosoluble, basándose principalmente en otras dos GPC, la americana y la europea.

## V. DISCUSIÓN

El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del uso de multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas (hidrosolubles y liposolubles) a pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral. Los desenlaces de interés fueron: mortalidad, enfermedad pulmonar, enfermedad hemorrágica, infecciones neonatales, calidad de vida y eventos adversos.

La búsqueda sistemática y manual de la literatura hasta marzo del 2020, identificó seis GPC elaboradas por NICE en 2020, las sociedades ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN en 2018, las Sociedades SENPE/SEGHNP/SEFH en 2017, la *German Society for Nutritional Medicine* en 2009, la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* en 2002 y la secretaría de salud de México en 2008. No se identificaron ETS, ECA o RS de ECA que respondieran la pregunta PICO de interés del presente dictamen y cumplieran con los criterios de elegibilidad planteados previamente.

Con respecto a las GPC, todas las guías recomendaron el aporte de vitaminas (liposolubles e hidrosolubles) a pacientes neonatos que reciben NP. Esta recomendación se basó en otras guías publicadas en años anteriores y varias de ellas incluyeron un estudio publicado por Greene et al., en 1988. Este estudio, realizado por una comisión especial de ASPEN, reúne recomendaciones de dosis de vitaminas para pacientes pediátricos que reciben nutrición parenteral. Estas recomendaciones, a su vez, estuvieron basadas en el consenso de expertos y la revisión de estudios descriptivos y prospectivos publicados hasta ese momento. Adicionalmente, los comités de expertos internacionales coinciden en señalar que las revisiones de evidencia clínica no serían las más apropiadas para los temas relacionados a la administración de componentes vitamínicos; en lugar de ello, deben guiarse por principios fisiológicos, fisiopatológicos y clínicos.

Las guías elaboradas por NICE, la *German Society for Nutritional Medicine* y la secretaría de salud de México recomendaron el aporte multivitamínico a la NP de neonatos, pero no brindaron las concentraciones recomendadas de cada una de las vitaminas. Por su parte las guías elaboradas por ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, SENPE/SEGHNP/SEFH y la *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* si brindaron cuadros descriptivos señalando las concentraciones recomendadas de cada vitamina para los pacientes pediátricos, presentando dosis diferenciadas entre pacientes neonatos pretérmino, a término y niños. Las GPC que presentaron recomendaciones detalladas de las concentraciones de vitaminas (ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN, SENPE/SEGHNP/SEFH y ASPEN) basaron dichas recomendaciones en evidencia procedente del estudio publicado por Greene et al. en 1988. Dos de ellas también incluyeron como evidencia a la guía de ASPEN del 2002

(ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN y SENPE/SEGHN/SEFH), información descriptiva y consenso de expertos.

Las concentraciones de vitaminas recomendadas para los neonatos que requieren NP se muestran marcadamente distintas a las concentraciones que requiere un adulto durante la NP (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), 2009). Estas diferencias, entre neonatos y adultos, no son igualmente proporcionales para cada una de las vitaminas y no siempre son en mayor proporción para los adultos que para los neonatos. Sino que algunas vitaminas, como la vitamina D o la vitamina K se recomiendan incluso en mayor concentración para los neonatos. Tomando en consideración que para los neonatos se recomienda un rango de concentraciones de vitaminas por día (según el peso) y para los adultos una dosis estándar por día, existen diferencias entre las proporciones de cada una de las vitaminas recomendadas por las GPC entre neonatos y adultos. Así, por ejemplo, el requerimiento de tiamina, niacina, B12 y B6 es mucho menor en el neonato, que en el adulto. De este modo, es necesario brindar el aporte multivitamínico al neonato según sus necesidades nutricionales específicas.

Así, a pesar de la escasa evidencia científica disponible, el uso de multivitamínicos con dosificación pediátrica tiene sustento biológico razonable. Los multivitamínicos dirigidos a adultos tienen concentraciones de vitaminas que se ajustan a las necesidades de estos pacientes. Dosificar estas soluciones para su uso en neonatos no sería suficiente; dado que al tratar de ajustar las dosis de un grupo de vitaminas a concentraciones no tóxicas para el neonato se brindaría un aporte subóptimo o nulo de otro grupo de vitaminas.

Desde el aspecto fisiológico y la plausibilidad biológica, las vitaminas en términos generales representan un componente esencial para el desarrollo de las funciones metabólicas y deben brindarse en las cantidades requeridas. Estas funciones metabólicas están relacionadas al desarrollo óseo adecuado (vitamina D y vitaminas B) (Chacham et al., 2019), respuesta inmune óptima, menor susceptibilidad a infecciones y menor necesidad de oxígeno durante la hospitalización (vitamina D) (Cleminson et al., 2016; Oguz et al., 2011; Onwuneme et al., 2015). Además, ayudan a controlar la anemia hemolítica relacionada a la deficiencia de vitaminas (vitamina A, E y B12)(Chai et al., 2019; Gomez-Pomar et al., 2018), se comportan como cofactores en los procesos inmunológicos (Vitaminas B) (Kang-Yoon et al., 1995), y aportan al desarrollo neuromotor grueso, el crecimiento (vitaminas B, especialmente Vitamina B12 y ácido fólico) (Obeid & Herrmann, 2005; Torsvik et al., 2015), función antioxidante y de reparación de tejidos (vitamina C)(Vobecky et al., 1976), y la prevención de las hemorragias (vitamina K)(Boos et al., 1989; Hascoët et al., 2017).

Así, la falta o el exceso de vitaminas puede llevar a complicaciones en la salud. La falta de suplementos vitamínicos en la NP puede conllevar al perjuicio de la salud del paciente pediátrico relacionado a los procesos biológicos en los que participan las vitaminas, como se comentó previamente. Asimismo pueden conducir a acidosis láctica que a su vez puede conducir a problemas como susceptibilidad a infecciones, hipoglicemia o muerte (Oguz et al., 2011; Salvatori et al., 2016). Por otro lado, el exceso de vitaminas puede traer consigo neurotoxicidad o lesiones cutáneas (piridoxina) y/o almacenamiento tóxico de vitaminas en diferentes órganos debido a la inmadurez renal para eliminar el exceso de vitaminas (Bronsky et al., 2018). Por ello, los pacientes neonatos que requieren NP deben recibir los suplementos multivitamínicos en las dosis recomendadas. Es tal la importancia de las dosis adecuadas y óptimas de multivitamínicos en la NP para los neonatos y pacientes pediátricos en general, que algunas sociedades de expertos incluso han publicado sus posiciones y/o recomendaciones para la formulación de multivitamínicos comerciales a fin de que se mejoren los productos ya disponibles y de esta manera se logren satisfacer los requerimientos nutricionales de los pacientes pediátricos durante la nutrición parenteral para condiciones clínicas más específicas (por ejemplo mayor concentración de algunas vitaminas) (Vanek et al., 2012)

En línea con lo descrito, los especialistas en neonatología/pediatría refieren que el uso de multivitamínicos pediátricos brindarían a través de la NP el aporte requerido, adecuado y completo de vitaminas para los neonatos permitiéndoles un óptimo desarrollo. Por lo tanto, los especialistas opinan que los multivitamínicos pediátricos son un suplemento nutricional necesario para todos los neonatos que requieren NP. Esta posición coincide con la opinión de los expertos internacionales y GPC presentadas en el presente dictamen preliminar. Asimismo, señalan que no es adecuado el uso dosificado de multivitamínicos de adultos en neonatos debido a dos razones: i) al dosificar la solución de multivitamínicos de adultos para su uso en neonatos se brindaría un aporte subóptimo de un grupo de vitaminas y ii) actualmente en el contexto de EsSalud, los multivitamínicos para adultos poseen solo 9 de las 13 vitaminas requeridas por los neonatos. Para los especialistas, ambos aspectos provocarían deficiencias vitamínicas para el neonato que pondrían en riesgo su salud.

De este modo, basados en la importancia fisiológica de las vitaminas como nutriente esencial para el desarrollo del ser humano, el vacío terapéutico que se tiene actualmente (pacientes neonatos que reciben NP sin el aporte de algún componente que reemplace las funciones de las vitaminas), que todas las GPC recomiendan el aporte de dosis específicas de vitaminas a pacientes neonatos que requieren NP, y que no sería adecuado el uso de multivitamínicos de adultos en pacientes neonatos (porque no cubriría las dosis óptimas requeridas de todas las vitaminas para el neonato), es que el uso de multivitamínicos pediátricos en la NP para pacientes neonatos es recomendado.

## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la evidencia disponible en relación a la eficacia y seguridad de multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas (hidrosolubles y liposolubles) a pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral.
- Luego de la búsqueda sistemática de la literatura se incluyeron seis GPC, todas ellas recomendaron el aporte de vitaminas a la nutrición parenteral pediátrica, las cuales se basaron principalmente en consensos de expertos y GPC publicadas previamente. Algunas de ellas presentaron información detallada sobre las dosis para pacientes pediátricos y para subgrupos de pacientes pediátricos, como neonatos pretérmino, a término hasta 12 meses o lactante. No se encontraron RS, ECA o ETS que respondieran a la pregunta PICO de interés.
- Considerando el aspecto fisiológico de las vitaminas, su importancia como nutriente esencial para el desarrollo del ser humano, el vacío terapéutico que se tiene actualmente (pacientes neonatos que reciben NP sin el aporte de algún componente que reemplace las funciones de las vitaminas), que todas las GPC recomiendan el aporte de dosis específicas de vitaminas a pacientes neonatos que requieren NP, que no sería adecuado el uso de multivitamínicos de adultos en pacientes neonatos debido a que no cubriría las dosis óptimas requeridas de todas las vitaminas para el neonato y que la evidencia de complicaciones en la salud de los pacientes pediátricos cuando no se les administra vitaminas en las dosis adecuadas pueden ser prevenibles con el aporte de vitaminas en las dosis requeridas, se concluye que existe la necesidad de brindar el aporte específico requerido de vitaminas para la NP a los neonatos, utilizando la mejor opción disponible comercialmente, que se ajuste a las necesidades recomendadas.
- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de multivitamínicos pediátricos que aporten las 13 vitaminas, tanto liposolubles como hidrosolubles, en neonatos que reciben nutrición parenteral, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. La continuación de dicha aprobación está sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## **VII. RECOMENDACIONES**

Se recomienda el uso del producto farmacéutico multivitamínicos pediátricos por vía endovenosa para la nutrición parenteral de pacientes neonatos.

Se recomienda a los médicos tratantes realizar el seguimiento e implementar la farmacovigilancia en los pacientes tratados con multivitamínicos pediátricos.

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con multivitamínicos pediátricos (Anexo N° 2), en que conste el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N° 01 y deberá ser enviado de manera mensual por el jefe de servicio o departamento al Comité Farmacoterapéutico y al IETSI según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Ådén, U., Sävman, K., & Norman, M. (2019). [Children born too soon and outcomes]. *Lakartidningen*, 116.

Apaza Paucara, J. J. (2014). Vitaminas liposolubles. *Revista de Actualización Clínica Investiga*, 2151.

Araki, S., & Shirahata, A. (2020). Vitamin K Deficiency Bleeding in Infancy. *Nutrients*, 12(3). <https://doi.org/10.3390/nu12030780>

ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. (2002). Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 26(1 Suppl), 1SA-138SA.

Boos, J., Pollmann, H., & Dominick, H. C. (1989). Vitamin K-dependent coagulation parameters during the first six days of life: Incidence of PIVKA II in newborns. *Pediatric Hematology and Oncology*, 6(2), 113-119. <https://doi.org/10.3109/08880018909034277>

Borum, P. R. (1995). Carnitine in neonatal nutrition. *Journal of Child Neurology*, 10 Suppl 2, S25-31.

Bronsky, J., Campoy, C., Braegger, C., & ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN working group on pediatric parenteral nutrition. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins. *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 37(6 Pt B), 2366-2378. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.951>

Canadian Paediatric Society: Nutrition Committee. (1995, junio). *Nutrient needs and feeding of premature infants*. 1(152 (11)), 1765-1785.

Chacham, S., Pasi, R., Chegondi, M., Ahmad, N., & Mohanty, S. B. (2019). Metabolic Bone Disease In Premature Neonates- An Unmet Challenge. *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091>

Chai, C., Wang, X., & Hou, C. (2019). Clinical study of vitamin A combined with vitamin B in prevention and treatment of anemia in premature infants. *Minerva Pediatrica*, 71(1), 34-38. <https://doi.org/10.23736/S0026-4946.17.05049-6>

Cleminson, J. S., Zalewski, S. P., & Embleton, N. D. (2016). Nutrition in the preterm infant: What's new? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 19(3), 220-225.

EsSalud [Internet], W. (2020, Fecha de acceso). Más de 98 mil bebés nacieron en Hospitales de EsSalud en 2018 | EsSalud. *Update 01, 2019*. <http://www.essalud.gob.pe/mas-de-98-mil-bebes-nacieron-en-hospitales-de-essalud-en-2018/>

European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN). (2009). *ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Home Parenteral Nutrition (HPN) in adult patients*. <http://espen.info/documents/0909/Home%20Parenteral%20Nutrition%20in%20adults.pdf>

Fusch, C., Bauer, K., Böhles, H. J., Jochum, F., Koletzko, B., Krawinkel, M., Krohn, K., & Mühlebach, S. (2009). Neonatology/Paediatrics – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13. *GMS German Medical Science*, 7. <https://doi.org/10.3205/000074>

Gomez-Pomar, E., Hatfield, E., Garlitz, K., Westgate, P. M., & Bada, H. S. (2018). Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia. *American Journal of Perinatology*, 35(3), 305-310. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607283>

Gomis Muñoz, P., Gómez López, L., Martínez Costa, C., Moreno Villares, J. M., Pedrón Giner, C., Pérez-Portabella Maristany, C., & Pozas del Río, M.ª T. (2007). Documento de consenso SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*, 22(6), 710-719.

Greene, H. L., Hambidge, K. M., Schanler, R., & Tsang, R. C. (1988). Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: Report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrient Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 48(5), 1324-1342. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.5.1324>

Greer, F. R. (2000). Vitamin metabolism and requirements in the micropremie. *Clinics in Perinatology*, 27(1), 95-118, vi. [https://doi.org/10.1016/s0095-5108\(05\)70008-7](https://doi.org/10.1016/s0095-5108(05)70008-7)

Hascoët, J.-M., Picaud, J.-C., Lapillonne, A., Boithias-Guerot, C., Bolot, P., Saliba, E., & Société française de néonatalogie. (2017). [Vitamin K in the neonate: Recommendations update]. *Archives De Pédiatrie: Organe Officiel De La Société Française De Pédiatrie*, 24(9), 902-905. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.06.017>

Kang-Yoon, S. A., Kirksey, A., Giacoia, G. P., & West, K. D. (1995). Vitamin B-6 adequacy in neonatal nutrition: Associations with preterm delivery, type of feeding, and vitamin B-6 supplementation. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 62(5), 932-942. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.5.932>

Kazzi, S. N. J., Karnati, S., Puthuraya, S., & Thomas, R. (2018). Vitamin D deficiency and respiratory morbidity among African American very low birth weight infants. *Early Human Development*, 119, 19-24. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.02.013>

Koletzko, B., Goulet, O., Hunt, J., Krohn, K., Shamir, R., Parenteral Nutrition Guidelines Working Group, European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), & European Society of Paediatric Research (ESPR). (2005). 1. Guidelines on Paediatric Parenteral Nutrition of the European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) and the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Supported by the European Society of Paediatric Research (ESPR). *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 41 Suppl 2, S1-87. <https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000181841.07090.f4>

Mao, X., Qiu, J., Zhao, L., Xu, J., Yin, J., Yang, Y., Zhang, M., & Cheng, R. (2018). Vitamin D and IL-10 Deficiency in Preterm Neonates With Bronchopulmonary Dysplasia. *Frontiers in Pediatrics*, 6, 246. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00246>

Masri, O. A., Chalhoub, J. M., & Sharara, A. I. (2015). Role of vitamins in gastrointestinal diseases. *World Journal of Gastroenterology*, 21(17), 5191-5209. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5191>

Mexico: Secretaria de Salud, C. N. de E. T. en S. (CENETEC). (2008). *Nutrición Parenteral en Pediatría*. [http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/556\\_GPC\\_Nutricionparenteralcomplicaciones/GER\\_NutricionParenteralComplicaciones.pdf](http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/556_GPC_Nutricionparenteralcomplicaciones/GER_NutricionParenteralComplicaciones.pdf)

Moreno-Fernandez, J., Ochoa, J. J., Latunde-Dada, G. O., & Diaz-Castro, J. (2019). Iron Deficiency and Iron Homeostasis in Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/nu11051090>

Moyses, H. E., Johnson, M. J., Leaf, A. A., & Cornelius, V. R. (2013). Early parenteral nutrition and growth outcomes in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 97(4), 816-826. <https://doi.org/10.3945/ajcn.112.042028>

Murphy, M. K., Black, N. A., Lamping, D. L., McKee, C. M., Sanderson, C. F., Askham, J., & Marteau, T. (1998). Consensus development methods, and their use in clinical guideline development. *Health Technology Assessment (Winchester, England)*, 2(3), iv, 1-88.

Ng, E., & Loewy, A. D. (2018). Position Statement: Guidelines for vitamin K prophylaxis in newborns: A joint statement of the Canadian Paediatric Society and the College of Family Physicians of Canada. *Canadian Family Physician Medecin De Famille Canadien*, 64(10), 736-739.

NICE. (2020). *Neonatal parenteral nutrition. NICE guideline [NG154]. Published date: February 2020*. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng154>

Obeid, R., & Herrmann, W. (2005). Homocysteine, folic acid and vitamin B12 in relation to pre- and postnatal health aspects. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 43(10), 1052-1057. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.184>

Oguz, S. S., Ergenekon, E., Tümer, L., Koç, E., Turan, O., Onal, E., Türkyilmaz, C., & Atalay, Y. (2011). A rare case of severe lactic acidosis in a preterm infant: Lack of thiamine during total parenteral nutrition. *Journal of Pediatric Endocrinology & Metabolism: JPEM*, 24(9-10), 843-845. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.318>

OMS [Internet]. (2020a, Fecha de Acceso). *Alimentación del lactante y del niño pequeño*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>

OMS [Internet]. (2020b, Fecha de acceso). *Formulario Modelo de la OMS 2004: Sección 27: Vitaminas y minerales: 27.1 Vitaminas*. <https://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js5422s/31.html>

Onwuneme, C., Martin, F., McCarthy, R., Carroll, A., Segurado, R., Murphy, J., Twomey, A., Murphy, N., Kilbane, M., McKenna, M., & Molloy, E. (2015). The Association of Vitamin D Status with Acute Respiratory Morbidity in Preterm Infants. *The Journal of Pediatrics*, 166(5), 1175-1180.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.01.055>

Pannia, E., Cho, C. E., Kubant, R., Sánchez-Hernández, D., Huot, P. S. P., & Harvey Anderson, G. (2016). Role of maternal vitamins in programming health and chronic disease. *Nutrition Reviews*, 74(3), 166-180. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuv103>

Pedró Giner, C., Cuervas-Mons Vendrell, M., Galera Martínez, R., Gómez López, L., Gomis Muñoz, P., Irastorza Terradillos, I., Martínez Costa, C., Moreno Villares, J. M., Pérez-Portabella Maristany, C., Pozas del Río, M.ª T., Redecillas Ferreiro, S. E., Prieto Bozano, G., & Grupo de Estandarización de la SENPE, S. (2017). Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*, 34(3), 745. <https://doi.org/10.20960/nh.1116>

Salvatori, G., Mondì, V., Piersigilli, F., Capolupo, I., Pannone, V., Vici, C. D., Rizzo, C., & Dotta, A. (2016). Thiamine Deficiency in a Developed Country: Acute Lactic Acidosis in Two Neonates Due to Unsupplemented Parenteral Nutrition. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 40(6), 886-889. <https://doi.org/10.1177/0148607114568316>

Semba, R. D. (2012). The discovery of the vitamins. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research. Internationale Zeitschrift Fur Vitamin- Und Ernährungsforschung. Journal International De Vitaminologie Et De Nutrition*, 82(5), 310-315. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000124>

Torsvik, I. K., Ueland, P. M., Markestad, T., Midttun, Ø., & Bjørke Monsen, A.-L. (2015). Motor development related to duration of exclusive breastfeeding, B vitamin status and B12 supplementation in infants with a birth weight between 2000-3000 g, results from a randomized intervention trial. *BMC Pediatrics*, 15, 218. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0533-2>

Tsang, R. C. (1993). *Nutritional needs of the preterm infant scientific basis and practical guidelines*. Baltimore Williams & Wilkins.

Vanek, V. W., Borum, P., Buchman, A., Fessler, T. A., Howard, L., Jeejeebhoy, K., Kochevar, M., Shenkin, A., & Valentine, C. J. (2012). A.S.P.E.N. Position Paper. *Nutrition in Clinical Practice*, 27(4), 440-491. <https://doi.org/10.1177/0884533612446706>

Vobecky, J. S., Vobecky, J., Shapcott, D., & Blanchard, R. (1976). Vitamin E and C levels in infants during the first year of life. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 29(7), 766-771. <https://doi.org/10.1093/ajcn/29.7.766>

WHO. (2019). *Alimentación del lactante y del niño pequeño*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>

Woo, J., Giurgescu, C., & Wagner, C. L. (2019). Evidence of an Association Between Vitamin D Deficiency and Preterm Birth and Preeclampsia: A Critical Review. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 64(5), 613-629. <https://doi.org/10.1111/jmwh.13014>

## IX. ANEXOS

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir Multivitamínicos pediátricos endovenosos que aporten las 13 vitaminas tanto liposolubles como hidrosolubles, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Neonatos (pretérmino y a término)
<b>Grupo etario</b>	Recién nacidos hasta 1 año
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	Lo que dure la nutrición parenteral
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento*</b>	Se debe acreditar en la historia clínica, todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Indicación de nutrición parenteral</li> <li>- Peso al nacer</li> <li>- Estado nutricional, según la tabla de la OMS y curvas de FENTON</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento* con el Anexo N° 2</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación de talla y perímetro cefálico.</li> <li>- Estado nutricional, según la tabla de la OMS y curvas de FENTON</li> <li>- Dosaje de hemoglobina</li> <li>- Enfermedad colestásica: bilirrubina directa</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	Cuando el paciente llega a obtener 2/3 de sus requerimientos nutricionales calóricos-proteicos vía enteral, se indica la suspensión de la nutrición parenteral.

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

\*\*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de neonatología y pediatría

**IMPORTANTE:** Con la intención de no alterar la oportunidad del empleo de multivitamínicos en pacientes con indicación para recibir nutrición parenteral, los médicos especialistas tratantes deberán completar el reporte mensual de pacientes que recibieron nutrición parenteral con multivitamínicos (Anexo N° 2), en que conste el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N° 01; el Anexo N° 2 deberá ser enviado de manera mensual por el jefe de servicio o departamento al Comité Farmacoterapéutico. El flujo exacto del uso del producto será coordinado y gestionado internamente por cada establecimiento de salud.

## ANEXO N° 2. Reporte mensual de pacientes que recibieron nutrición parenteral con multivitamínicos pediátricos

Datos del paciente			Condición clínica del paciente* (marcar una)			Información adicional del paciente apto a recibir el medicamento			Datos de tratamiento (nutrición parenteral)		Información al término de nutrición parenteral:				Nombre y Firma médico tratante
Apellidos y Nombres	N° de HC <sup>a</sup>	N° autogenerado	Prematuros ≤ 32 sem y/o < 1500g	RN <sup>b</sup> a término o Prematuros > 32 sem, con GI <sup>c</sup> u otros, no uso de la NE <sup>d</sup>	RN o lactantes desnutridos	Peso al nacer	Edad (días/meses)	Estado nutricional*	Fecha de inicio	Fecha de término	Estado nutricional*	Evaluación de crecimiento talla y PC <sup>e</sup>	Dosaje de Hb <sup>f</sup>	Enf. Colestásica **	

<sup>a</sup>HC: Historia clínica, <sup>b</sup>RN: Recién nacido, <sup>c</sup>GI: Gastrointestinal, <sup>d</sup>NE: Nutrición enteral, <sup>e</sup>PC: Perímetro cefálico, <sup>f</sup>Hb: Hemoglobina  
\*Estado nutricional, según la tabla de la OMS y curvas de FENTON (adecuado>10il e inadecuado<10il), \*\* Bilirrubina directa >2mg/dl  
NOTA: En este reporte mensual se deben considerar a los pacientes que se les dio de alta de la nutrición parenteral, es de manera mensual.

**Firma y sello del Jefe de Servicio o Departamento**

## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

**Tabla 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed**

Base de datos	PubMed		Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de marzo de 2020		
Estrategia	#1	Parenteral Nutrition[Mesh] OR Parenteral Feed*[tiab] OR Parenteral Nutrit*[tiab] OR Intravenous Feed*[tiab] OR Intravenous Nutrit*[tiab]	31932
	#2	Multivitamin*[tiab] OR Multi-vitamin*[tiab] OR Vitaminic Complex[tiab]	3920
	#3	Infant, Newborn[Mesh] OR Neonat*[tiab] OR Newborn*[tiab] OR New Born*[tiab] OR Low Birth[tiab] OR Low Weight[tiab] OR Preterm[tiab] OR Premature*[tiab] OR Pre Mature*[tiab]	888989
	#4	#1 AND #2 AND #3	43

**Tabla 2. Estrategia de búsqueda bibliográfica en Cochrane Library**

Base de datos	Cochrane Library		Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de marzo de 2020		
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Parenteral Nutrition] explode all tres	1629
	#2	(Parenteral NEAR/1 Feed*):ti,ab,kw	184
	#3	(Parenteral NEAR/1 Nutrit*):ti,ab,kw	4020
	#4	(Intravenous NEAR/1 Feed*):ti,ab,kw	128
	#5	(Intravenous NEAR/1 Nutrit*):ti,ab,kw	199
	#6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5	4211
	#7	Multivitamin*:ti,ab,kw	1367
	#8	(Multi NEAR/1 Vitamin*):ti,ab,kw	123
	#9	"Vitaminic Complex":ti,ab,kw	0
	#10	#7 OR #8 OR #9	1380
	#11	MeSH descriptor: [Infant, Newborn] explode all tres	15432
	#12	Neonat*:ti,ab,kw	21057
	#13	Newborn*:ti,ab,kw	26017
	#14	(New NEAR/1 Born*):ti,ab,kw	243

	#15	"Low Birth":ti,ab,kw	4864
	#16	"Low Weight":ti,ab,kw	229
	#17	Preterm:ti,ab,kw	12948
	#18	Premature*:ti,ab,kw	19393
	#19	(Pre NEAR/1 Mature*):ti,ab,kw	18
	#20	#11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19	51001
	#21	#6 AND #10 AND #20	9

**Tabla 3. Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS**

Base de datos	LILACS		Resultado
	Fecha de búsqueda: 15 de marzo de 2020		
Estrategia	#1	(MH Parenteral Nutrition OR Parenteral OR Intraven\$) AND (Multivitamin\$ OR Vitaminic) AND (MH Infant, Newborn OR Neonat\$ OR Newborn\$ OR Preterm\$ OR Prematur\$) [Words]	2