



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° 023–SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINDROME DE INTESTINO CORTO
Y/O FALLA INTESTINAL**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD



Diciembre, 2016



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 023–SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y/O FALLA INTESTINAL

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD
4. María Claudia Picasso Bouroncle – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
5. Francis Janice Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
6. Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de fórmula extensamente hidrolizada en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y/o falla intestinal. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 023 – SDEPFyOTS – DETS -IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

FEH	Fórmula extensamente hidrolizada
SIC	Síndrome intestino corto
FI	Falla intestinal
FP	Fórmula Polimérica
FAA	Fórmula a base de aminoácidos libres
NPT	Nutrición parenteral total
NE	Nutrición enteral
NP	Nutrición parenteral
NICE	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
AHRQ	Agencia para la Investigación en Salud y Calidad
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
ESPEN	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	4
II.	INTRODUCCIÓN	7
	A. ANTECEDENTES	7
	B. ASPECTOS GENERALES	8
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	10
III.	METODOLOGÍA	12
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	12
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	12
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	13
IV.	RESULTADOS	14
	A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	14
	B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	15
	i. ESTUDIOS PRIMARIOS	15
V.	DISCUSIÓN	17
VI.	CONCLUSIONES	20
VII.	RECOMENDACIONES	22
VIII.	BIBLIOGRAFÍA	23



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La presente evaluación de tecnología sanitaria presenta la evidencia científica encontrada acerca del uso de fórmula extensamente hidrolizada (FEH) en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no toleran alimentos con proteínas intactas.

- Las FEH son fórmulas hipoalérgicas diseñadas para el consumo en infantes con síntomas de alergia a proteínas alimentarias, con alto riesgo de alergias alimentarias, o para patologías en las cuales los procesos de digestión y absorción se encuentren alterados. Las FEH pueden ser hechas en base a proteínas de leche de bovina (caseína o suero de leche) u otros alimentos, como la soya y el arroz, y aportan nitrógeno en forma de aminoácidos o péptidos pequeños.

El tratamiento nutricional del SIC y/o FI tiene como objetivo mantener un adecuado crecimiento y desarrollo de los niños, y lograr la adaptación intestinal. Durante el proceso de adaptación, el intestino delgado aumenta la superficie de absorción y su capacidad funcional, con el objetivo de cumplir con las necesidades metabólicas y de crecimiento del organismo. Este proceso es posible mediante el destete de la nutrición parenteral (NP) y el aumento gradual de la nutrición enteral (NE) hasta lograr la autonomía enteral.

- La evidencia encontrada sobre el uso de FEH en pacientes con SIC y/o FI que no toleran los alimentos con proteínas intactas es escasa. En la presente evaluación se encontró un ensayo clínico de baja calidad metodológica que compara el uso entre una FEH y una fórmula polimérica. No se encontraron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos no publicados que respondan a la pregunta PICO en evaluación

- En la práctica clínica, los expertos en pediatría han observado que el consumo de FEH ha demostrado disminuir el flujo fecal y otros síntomas característicos del SIC en los pacientes que no toleran los alimentos con proteínas intactas, asegurar una ganancia de peso y talla dentro de los rangos normales para la edad de los pacientes, y generar una disminución del volumen de infusión de la NP, y de los signos y síntomas carenciales causados por las deficiencias de nutrientes.

- El experto en pediatría tiene la opinión de que las FEH son una alternativa terapéutica eficaz para pacientes con SIC que no responden a los alimentos con proteínas intactas, y son la herramienta necesaria para evitar las carencias nutricionales, y las consecuencias que estas traen a futuro, en la etapa crítica de crecimiento y desarrollo físico y neuronal de la población pediátrica.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 023-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y/O FALLA INTESTINAL

- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de fórmula extensamente hidrolizada en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto y/o falla intestinal que no toleran alimentos con proteínas intactas, según las condiciones establecidas en el Anexo N° 01. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del producto nutricional fórmula extensamente hidrolizada (FEH) respecto a su uso en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y/o falla intestinal. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Martha Rocío Campos Benavente, a través del Comité Farmacológico de la Red Asistencial Rebagliati. Así, la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI dos solicitudes de uso fuera del petitorio de la fórmula a base de aminoácidos libres según las siguientes preguntas PICO:



P	Recién nacidos y niños con diagnóstico de síndrome de intestino corto (anatómico o funcional)
I	Fórmula extensamente hidrolizada
C	Nutrición parenteral
O	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar el proceso de adaptación intestinal • Incremento de vía parenteral • Suspensión de nutrición parenteral total • Lograr curva ponderal ascendente

P	Infantes y niños con diagnóstico de síndrome de intestino corto (anatómico o funcional)
I	Fórmula extensamente hidrolizada
C	Nutrición parenteral
O	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar el trofismo intestinal • Mejorar el proceso de adaptación intestinal • Disminuir la nutrición parenteral • Disminuir complicaciones asociadas a nutrición parenteral

Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas y el equipo técnico del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer las necesidades de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera

sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

P	Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) y/o falla intestinal que no toleran alimentos con proteínas intactas
I	Fórmula extensamente hidrolizada
C	Alimentos con proteínas intactas (leche materna, fórmula polimérica y alimentos en su forma natural)
O	<ul style="list-style-type: none"> • Flujo fecal • Trofismo intestinal • Adaptación intestinal • Estado nutricional: peso y talla • Tiempo de destete de nutrición parenteral



B. ASPECTOS GENERALES

La falla intestinal (FI) se define como la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de macronutrientes y/o agua y electrolitos, por lo que se requiere la suplementación intravenosa para mantener un buen estado de salud y/o crecimiento(1). La causa principal de FI en niños es el síndrome de intestino corto (SIC), condición en la cual la capacidad de absorción del intestino delgado se encuentra comprometida en respuesta a una resección intestinal. El SIC puede presentarse también como una condición congénita en la cual la longitud del intestino delgado al nacer es bastante menor a la esperada para la edad (2). Ambas patologías, el SIC y la FI pueden ser causados por perforaciones intestinales espontáneas, atresias del íleo o yeyuno, obstrucción intestinal, gastroquisis, malformaciones congénitas del intestino, mal rotación, entre otros. Las complicaciones más frecuentes del SIC y FI incluyen la disfunción hepática progresiva, sobre crecimiento bacteriano, dismotilidad intestinal, falla renal, dificultades y pérdidas de acceso venoso, e infecciones del torrente sanguíneo asociadas al catéter (2). El tratamiento y pronóstico de ambas condiciones clínicas es muy heterogéneo en la población de pacientes con SIC y dependen de la edad de ocurrencia, longitud y anatomía del intestino remanente, el diagnóstico de base, la longitud y la morfología del intestino remanente, la función motora del intestino remanente, y de la conservación del colon y/o válvula ileosecal (2)(3).

Mantener un buen estado nutricional y lograr la adaptación intestinal son los desafíos principales para el paciente con SIC y/o FI. Existen controversias sobre cuál es el

mejor tratamiento nutricional a emplear en pacientes pediátricos con estas condiciones clínicas para lograr dichos objetivos. Usualmente, el manejo nutricional de estos pacientes es basado en la experiencia clínica y no en evidencia científica, debido al número reducido de niños que presentan esta condición clínica, y a la heterogeneidad clínica que caracteriza a esta población (4).

El tratamiento nutricional tiene como objetivo mantener un adecuado crecimiento y desarrollo de los niños y, al mismo tiempo, lograr la adaptación intestinal. La adaptación intestinal se define como la recuperación progresiva de la falla intestinal luego de la resección intestinal. Durante el proceso de adaptación, el intestino delgado aumenta la superficie de absorción y su capacidad funcional, con el objetivo de cumplir con las necesidades metabólicas y de crecimiento del organismo. El proceso de adaptación intestinal inicia luego de la resección intestinal y dura por lo menos 18 meses. Este proceso incluye cambios morfológicos y funcionales en el intestino remanente, como el alargamiento de las vellosidades intestinales, aumento en la tasa de proliferación de enterocitos y el aumento de la absorción de nutrientes por los enterocitos. Aunque se desconoce el mecanismo exacto en el que los alimentos inducen la adaptación intestinal, se considera a la nutrición enteral (NE) como un factor importante por su efecto estimulador en la secreción de hormonas tróficas del tracto gastrointestinal, y el aumento de la secreción pancreatobiliar, la actividad neuronal intestinal, la peristalsis, entre otros (5). Así, la adaptación intestinal es posible solo si es que hay un adecuado manejo nutricional, incluyendo a la NE.



El tratamiento nutricional cuenta con tres fases importantes que se clasifican como fase aguda, intermedia y tardía. La fase aguda es el momento inmediatamente después de la resección intestinal en donde se presentan problemas como demoras en el tránsito intestinal, daños en la motilidad intestinal, diarreas, desbalances en los niveles de electrolitos, y deshidratación. En esta fase el tratamiento nutricional está compuesto por una terapia agresiva para lograr un balance de líquidos y electrolitos, y el inicio inmediato de la nutrición parenteral (NP) luego de la resección intestinal. La vía enteral está indicada lo antes posible, apenas el paciente muestre signos de tolerancia. La fase intermedia consiste en proveer una óptima NE y NP para cumplir con los requerimientos nutricionales de los pacientes. En esta etapa hay un aumento gradual de la NE basado en el patrón de deposiciones de los pacientes y, en consecuencia, una disminución del aporte nutricional vía parenteral (2). Finalmente, la fase tardía tiene como objetivo lograr el destete de la NP y la autonomía de la NE (4). Esto se puede llevar a cabo solo si es que el paciente es capaz de lograr una adecuada ingesta y crecimiento mediante la nutrición enteral total (NET) (4). En esta fase se debe tomar en cuenta la composición nutricional y la tolerancia de la nutrición enteral para poder lograr una óptima autonomía enteral, asegurando el cumplimiento de los requerimientos nutricionales.



El aporte proteico en la nutrición enteral es un factor importante que determina la tolerancia de esta vía de alimentación. La leche materna en menores de seis meses es considerada la primera opción de tratamiento en pacientes con SIC debido a su contenido de nucleótidos, inmunoglobulina A, leucocitos, glutamina, y factores de

crecimiento, compuestos que ayudan a reforzar el sistema inmunológico de los recién nacidos, y que promueven el proceso de adaptación intestinal (4). Si es que la leche materna no se encuentra disponible o no es tolerada, se debe probar la tolerancia a las fórmulas poliméricas (FP) con proteínas intactas. En los niños mayores se debe iniciar la alimentación vía oral para probar la tolerancia a los alimentos en su estado natural y, en los casos que sea necesario, suplementar con una FP. Debido a la deficiencia en los procesos de digestión y absorción de pacientes con SIC, existe la posibilidad de que estos alimentos compuestos por proteínas intactas no sean tolerados, ya que requieren de un proceso extenso de digestión, el cual no es posible para algunos pacientes con esta condición clínica. Además, es común encontrar reacciones alérgicas a las proteínas de leche de vaca en esta población, razón por la cual las FP no son toleradas por toda la población de pacientes pediátricos con SIC. En la población que no tolera los alimentos con proteínas intactas se debe probar la tolerancia a las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH), ya que tienen proteínas de menor complejidad estructural. Finalmente, si es que no hay tolerancia a las FEH, se debe probar la tolerancia a la fórmula enteral a base de aminoácidos libres (FAA) (2), que tienen proteínas en su estructura química más simple.



C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Las fórmulas en base a proteínas extensamente hidrolizadas (FEH) son fórmulas hipoalérgicas diseñadas para el consumo en infantes con síntomas de alergia a proteínas alimentarias, con alto riesgo de alergias alimentarias, o para patologías en las cuales los procesos de digestión y absorción se encuentren alterados (6). Las FEH pueden ser hechas en base a proteínas de leche de bovina (caseína o suero de leche) u otros alimentos, como la soya y el arroz. Actualmente, las FEH más utilizadas son elaboradas a través de la hidrólisis de caseína o proteínas de suero de leche (7).



Las FEH son producidas a través de una hidrólisis química y/o enzimática, con el objetivo de reducir el peso molecular, el tamaño del péptido, y como consecuencia, la alergenicidad de la proteína. Para que un péptido actúe como un alérgeno, debe tener un peso molecular entre 10-70 kilodaltons. Por ello, más del 90% de los péptidos que componen las FEH tienen un peso molecular menor a 3 kilodaltons, y aportan nitrógeno en forma de aminoácidos o péptidos pequeños (8). Esto significa que las FEH cuentan con menor alergenicidad, aunque existe el riesgo de que péptidos de bajo peso molecular puedan conservar epítopes responsables de reacciones alérgicas en pacientes con alta sensibilidad (9).

Las desventajas de las FEH son el elevado costo, una osmolaridad alta, y el mal sabor debido a la presencia de aminoácidos azufrados, que aumenta según el nivel de hidrólisis de las fórmulas (9).

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 023-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y/O FALLA INTESTINAL**

Según la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA), las siguientes FEH están disponibles en el mercado peruano y cuentan con registro sanitario, como se detalla a continuación:

Tabla N° 01: Registro Sanitario de Fórmula extensamente hidrolizada – DIGESA

Registro Sanitario	Marca	Producto	Nombre	Forma Farmacéutica	Presentación	Precio mínimo
I1000913E /NAKSSA	Danone Nutricia	Nutirlon Pepti Junior	Fórmula con proteína hidrolizada de suero concentrado con hierro, vitaminas y minerales para lactantes – Nutrilon Pepti Junior Hipalerénico	Polvo liofilizado de suero	Lata x 400 g	S/ 68.61
I1001513E /NAMAJH	Mead Johnson	Nutramig en Premium con LGG	Fórmula adaptada para lactantes hipoadérgica con proteína láctea extensamente hidrolizada y probióticos – Mead Johnson Nutramigen Premium con LGG.	Polvo liofilizado	Envase multicapas de composite x de 357 g - 400g - 454 g - 561 g - 800 g - 900 g. Lata de de hojalata grado alimenticio x de 357g - 400 g - 454 g - 561 g - 800 g - 900 g.	No se encontró referencia
I1001108E /NABIME	Mead Johnson	Nutramig en Premium	Fórmula adaptada con proteína extensamente hidrolizada y con hierro para lactantes desde el nacimiento, Nutramigen Premium	Polvo liofilizado	Envase cilíndrico de composite (multicapas) de de 400 g, 454 g y 900 g	No se encontró referencia



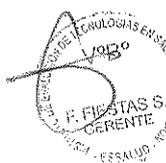
III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en relación a la eficacia y seguridad de fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no toleran alimentos con proteínas intactas. Se dio preferencia a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de listas de referencias de las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios primarios, estudios descriptivos y revisiones narrativas seleccionadas, relevantes a la pregunta PICO a evaluar.



La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos The National Library of Medicine (Pubmed), The Web of Science, y Cochrane Library. Adicionalmente se buscó información en los metabuscadores Epistemonikos, y Translating Research into Practice (TRIPDATABASE). Específicamente, la búsqueda de guías de prácticas clínicas se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline of Clearinghouse (NGC), el repositorio creado por la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ), Adicionalmente, se realizó una búsqueda en las páginas de asociaciones pediátricas y/o de soporte nutricional enteral y parenteral como la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral, la Academia de Nutrición y Dietética y la Academia Americana de Pediatría. Finalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizó lenguaje libre. Se utilizaron términos Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed.

Lenguaje libre:

- Short bowel syndrome
- Parenteral nutrition
- Hydrolyzed protein
- Hydrolyzed formula
- Semi elemental formula
- Polymeric formula
- Human milk

Términos MeSH:

- Short bowel syndrome/diet therapy

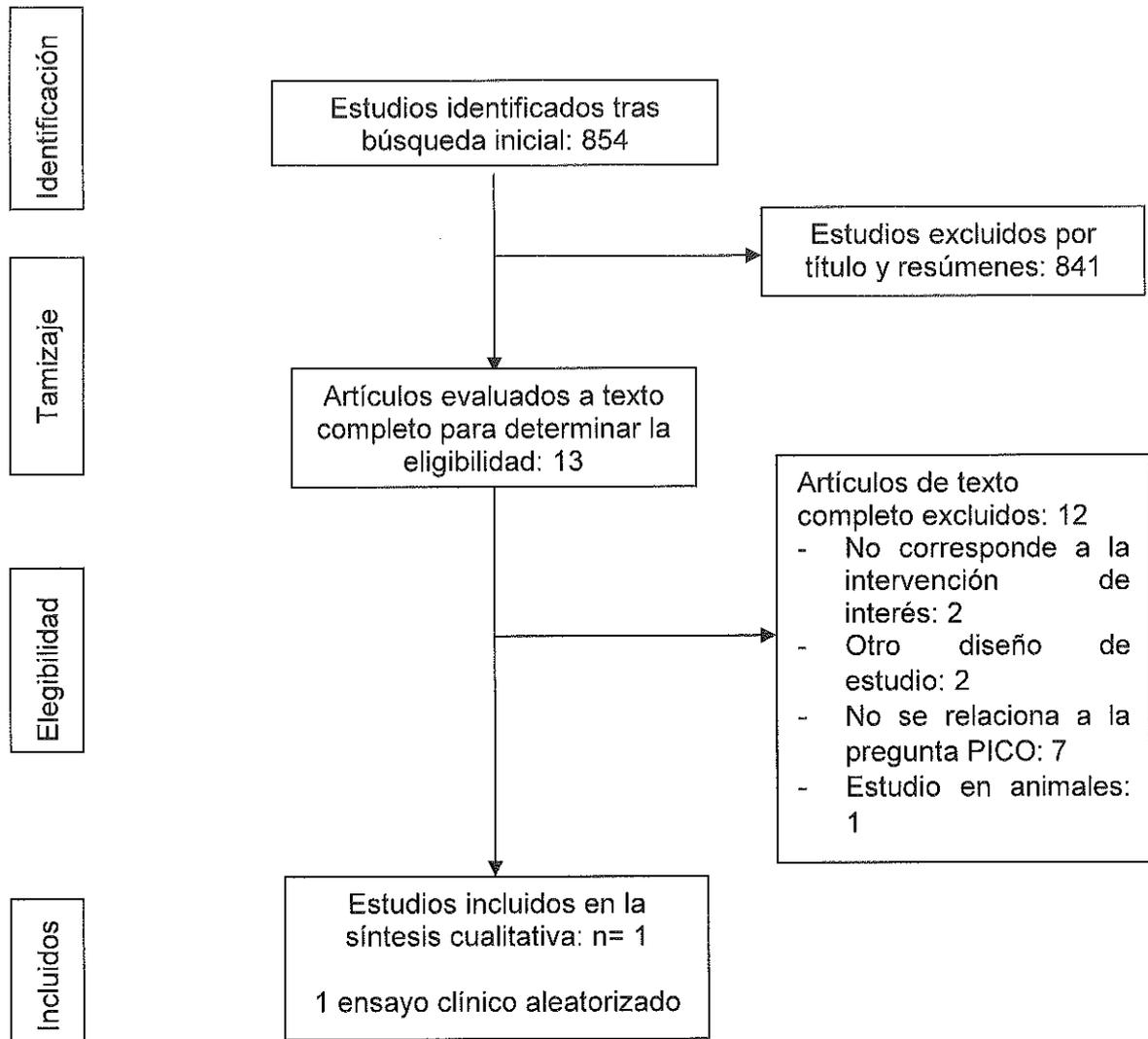
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se considerarán los estudios que evalúen específicamente el uso de FEH para el tratamiento de SIC y/o FI. Con respecto al diseño del estudio, se considerarán guías de práctica clínica de mejor calidad metodológica disponible, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos fase III. Se incluirán, además, todos los ensayos clínicos aleatorizados fase III que no fueron evaluados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. De no encontrarse revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis ni ensayos clínicos fase III, se considerarán estudios observacionales y revisiones narrativas que responden a la pregunta PICO establecida.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de una fórmula extensamente hidrolizada (FEH) en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no toleran alimentos con proteínas intactas.

Luego de revisar un total de 854 referencias, resultantes de la búsqueda bibliográfica, se filtraron doce estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés.

Finalmente, una referencia fue seleccionada para ser analizada, al corresponder a nuestra pregunta PICO en evaluación.

A continuación, se detalla el resumen de los hallazgos según el tipo de evidencia científica encontrada para sustentar el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y/o falla intestinal que no toleran alimentos con proteínas intactas.

Guías de práctica clínica: la búsqueda no identificó guías de práctica clínica relevantes a la pregunta PICO de interés.

Revisiones sistemáticas: No se encontraron revisiones sistemáticas asociadas a la pregunta PICO de interés.



Ensayos clínicos: Se identificó un ensayo clínico que corresponde a Ksiazek et al., 2002

Ensayos Clínicos no publicados: No se encontraron ensayos clínicos no publicados que respondan a la pregunta PICO de interés.



Estudios observacionales: No se identificaron estudios observacionales relevantes a la pregunta PICO de interés.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Estudios primarios

Ksiazek et al., 2002. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children (10)

El presente estudio es un ensayo clínico aleatorizado de doble ciego cruzado de baja calidad metodológica que tiene como objetivo evaluar la diferencia entre una FEH y una fórmula polimérica (FP) con proteínas intactas en el crecimiento y desarrollo de niños estables con SIC. La muestra estuvo compuesta por diez niños entre seis semanas y ocho meses de edad diagnosticados con SIC. Los pacientes incluidos en el estudio fueron aquellos que podían tolerar más del 30% de la ingesta diaria vía enteral con la infusión de la FEH. El resto de sus requerimientos nutricionales eran cubiertos por infusión intravenosa de nutrición parenteral. La FEH utilizada en el estudio fue Pepti Junior del laboratorio Nutricia. La FP con proteínas intactas fue desarrollada por el mismo laboratorio y tiene la misma composición que la FEH, con excepción de la estructura de sus proteínas. El aporte de nitrógeno para ambas fórmulas fue de 0.4g/100 kcal. La duración del estudio fue de 60 días con el cruce en el día 31. El orden de administración de las fórmulas fue aleatorio. Los desenlaces medidos en el ensayo clínico fueron el balance nitrogenado (diferencia entre el nitrógeno ingerido y el

nitrógeno urinario), el cambio en la permeabilidad intestinal medido por el ratio de excreción de lactulosa-mannitol, y el cambio en el peso corporal. Este último fue tomado en cuenta como desenlace de interés ya que responde a la pregunta PICO en investigación. Asimismo, se tomó en cuenta el balance nitrogenado ya que es un desenlace importante que evalúa el estado de metabolismo proteico y permite valorar la eficacia de la terapia nutricional.

Los resultados del estudio presentan la media y desviación estándar del balance nitrogenado luego de los periodos de ingesta de la FEH y la FP, con un valor de 0.28 ± 0.05 g/kg/día y 0.29 ± 0.05 g/kg/día respectivamente. Estos valores muestran que durante el consumo de ambas fórmulas, los pacientes se encontraron en un periodo de anabolismo proteico similar. Respecto al aumento del peso corporal, no se observó una diferencia significativa entre ambas fórmulas. Durante el periodo de ingesta de FEH la media y DE del aumento de peso fue de 18.3 ± 6.7 g/día, mientras que durante la ingesta de una FP la media y DE fue de 20.2 ± 15.5 g/día. Los resultados de este estudio muestran que no existen diferencias significativas entre las FEH y la FP en los desenlaces de interés.

La importancia de este estudio radica en ser el único ensayo clínico encontrado que compara el efecto de las FEH y FP en infantes con SIC. No obstante, los pacientes incluidos en el estudio no conforman la población de interés de la pregunta PICO en evaluación, ya que no corresponden a pacientes que han mostrado intolerancia al tratamiento previo compuesto por alimentos con proteínas intactas; por lo tanto, esta evidencia es indirecta para responder a nuestra pregunta. Es importante también mencionar que en el ensayo clínico no se instauró un periodo de *washout* entre la ingesta de las dos fórmulas, por lo que los resultados pueden encontrarse alterados. Además, los pacientes del estudio fueron alimentados mediante soporte nutricional mixto, compuesto por nutrición enteral y parenteral en conjunto, lo que significa que los nutrientes que recibió el paciente no provienen únicamente de las fórmulas enterales, sino también de las soluciones de NP. Por esta razón, los resultados del balance nitrogenado y las variaciones en el peso corporal, no pueden ser atribuibles únicamente al efecto de las fórmulas enterales, ya que el uso de NP no permite medir el efecto de las fórmulas de manera individual. La similitud de los resultados del uso de la FEH y FP puede deberse a la corta duración del estudio, que no permite evaluar el efecto de las fórmulas a largo plazo en los indicadores nutricionales, y en el reducido tamaño de muestra de pacientes con SIC incluidos en la investigación. Respecto a la metodología del estudio, se considera que el estudio cuenta con un alto riesgo de sesgo ya que se desconocen los métodos utilizados para la aleatorización de los participantes y el ocultamiento de la asignación. Además, no se presenta información suficiente para determinar la condición de cegamiento utilizada en el estudio. Debido a ello, y a que el presente estudio cuenta con evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO en evaluación, se recomienda que estos resultados sean tomados en cuenta con precaución para la toma de decisión sobre el tratamiento a utilizar en pacientes que no toleren los alimentos con proteínas intactas.



V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a setiembre del 2016 con respecto a la eficacia y seguridad del uso de fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no toleran alimentos con proteínas intactas. Así, la evidencia considerada en el presente dictamen es indirecta para responder a la pregunta PICO en investigación e incluye un ensayo clínico de baja calidad metodológica que compara el uso entre una FEH y una fórmula polimérica (FP) en infantes con SIC. No se encontraron guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, ni ensayos clínicos no publicados que respondan directamente a la pregunta PICO en evaluación

El ensayo clínico de Ksiazek et al., 2002 que compara el uso de FEH y FP en pacientes con SIC, muestra que no existen diferencias significativas en el aumento de peso y el balance nitrogenado de los infantes evaluados luego de recibir la FEH y la FP. Asimismo, la validez de los resultados del estudio es incierta debido a las limitaciones metodológicas que este presenta en su elaboración. Las limitaciones más importantes incluyen la falta de un periodo de *washout* entre la ingesta de ambas fórmulas, el uso de las fórmulas enterales en conjunto con NP, razón por la cual no se puede medir el efecto de las fórmulas de manera independiente, y el desconocimiento de los métodos de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, y la condición de cegamiento empleada. Es importante mencionar que el estudio no ha sido realizado en la población de la pregunta PICO en evaluación, por lo que es considerado evidencia indirecta. Por ello, y debido a las limitaciones metodológicas mencionadas, sus resultados deben ser tomados en cuenta con precaución para responder a la pregunta PICO del presente dictamen. Cabe resaltar que no se han encontrado estudios que evalúen el efecto de estas fórmulas en los demás desenlaces de interés de la pregunta PICO que incluyen el flujo fecal, la talla, el tiempo de destete de la NP, el trofismo intestinal, y la adaptación intestinal.

Existen aspectos teóricos que favorecen el consumo de alimentos con proteínas intactas por encima de alimentos con proteínas hidrolizadas. Algunos estudios (3)(11) recomiendan las FP en pacientes con SIC porque refieren que la complejidad estructural de los macronutrientes promueven el proceso de adaptación intestinal. Esto se debe a que, teóricamente, un nutriente de mayor complejidad aumenta la actividad digestiva en el lumen intestinal, por lo que se desarrolla una mayor hiperplasia intestinal necesaria para la absorción de nutrientes. A largo plazo, el desarrollo constante de hiperplasia intestinal deriva en la adaptación intestinal. En base a esta teoría, se recomienda elegir alimentos con proteínas intactas en lugar de las FEH para favorecer el proceso de adaptación intestinal.

Adicionalmente, la leche materna, un alimento con proteínas intactas, es considerada un elemento de gran importancia en el tratamiento de pacientes con SIC, y se sostiene que debe ser la primera opción de tratamiento en aquellos pacientes menores de seis



meses que tengan acceso a ella. Esto se debe a que, además de proporcionar proteínas intactas, su contenido de glutamina y factores de crecimiento han demostrado mejorar el proceso de adaptación intestinal en esta condición clínica (4). Asimismo, se cree que las inmunoglobulinas y los péptidos antimicrobianos propios de la leche materna actúan como factores de protección contra el sobre crecimiento bacteriano e infecciones bacterianas (12). Además, se especula que el consumo de leche materna favorece a la microbiota intestinal. También existen estudios (13) que refieren un destete temprano de NP en infantes con SIC que fueron alimentados con LM en comparación a aquellos que fueron alimentados con fórmulas nutricionales, lo que disminuye considerablemente el riesgo de enfermedades asociadas al uso prolongado de NP. Por los beneficios señalados, es importante probar la tolerancia de la leche materna en pacientes menores de seis meses con SIC antes de iniciar el tratamiento con algún otro alimento con proteínas intactas, como las FP y los alimentos en su forma natural, o con una FEH o FAA.

A pesar de los beneficios señalados del consumo de alimentos con proteínas intactas (leche materna y FP) en pacientes pediátricos con SIC, es importante mencionar que algunos pacientes son intolerantes al consumo de este grupo de alimentos. En estos casos, es necesario alimentar a los pacientes con las FEH o las FAA ya que, debido a la menor complejidad estructural de las proteínas que las componen, estas fórmulas son digeridas y absorbidas con mayor facilidad en comparación a los alimentos con proteínas intactas. La elección del uso de la FEH o FAA en pacientes pediátricos con SIC que no toleran los alimentos con proteínas intactas va a depender del nivel de tolerancia de cada paciente.

La elección de los alimentos o fórmulas a utilizar en pacientes con SIC generalmente está basada en aspectos teóricos que refieren que los nutrientes con menor complejidad estructural requieren de menos procesos digestivos y tienen una mayor absorción intestinal, lo que conlleva a una mayor tolerancia a su ingesta. En pacientes con SIC, la capacidad de absorción de nutrientes se encuentra disminuida, por lo que muchos pacientes no son capaces de digerir y/o absorber algunos nutrientes, especialmente las proteínas intactas. Para infantes menores de seis meses se recomienda como primera opción de tratamiento la ingesta de leche materna. Para los demás pacientes pediátricos se debe iniciar la prueba de tolerancia con alimentos con proteínas intactas, como alimentos en su forma natural y FP. En el caso de que el paciente no sea capaz de digerir las proteínas intactas y muestre signos y síntomas de intolerancia, se debe de probar la tolerancia con el consumo de una FEH. Estas fórmulas requieren de un menor proceso digestivo dentro del lumen intestinal. Finalmente, si es que el paciente no es capaz de digerir las proteínas hidrolizadas, la última opción de tratamiento enteral son las fórmulas elementales a base de aminoácidos libres, ya que estas no requieren de un proceso de digestión proteica. Por lo tanto, existe plausibilidad biológica que sustente el uso de FEH en pacientes con SIC que no toleran alimentos con proteínas intactas.

El ensayo clínico encontrado de Ksiazek et al., 2002, sobre el uso de las FEH en pacientes pediátricos con SIC no permite formular conclusiones sobre cuál es el mejor



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 023-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SINDROME DE INTESTINO CORTO Y/O FALLA INTESTINAL

tratamiento a emplear en los pacientes con SIC que no toleran los alimentos con proteínas intactas. En la actualidad, el único tratamiento nutricional enteral alternativo a las FEH en pacientes que no toleran alimentos con proteínas intactas son las FAA. Sin embargo, el uso de las FAA es recomendado como segunda línea de tratamiento en el caso de que los pacientes no toleren las FEH. Por ello, se considera oportuno acudir a la opinión del Dr. Marco Antonio Morales, experto en pediatría, con el fin de documentar los beneficios observados en la práctica clínica diaria con el uso de las FEH en los pacientes pediátricos con SIC y/o FI que no toleran los alimentos con proteínas intactas. Así, el pediatra refiere haber observado una disminución del flujo fecal y otros síntomas característicos del SIC cuando los pacientes inician la ingesta de la FEH. Además, menciona que los pacientes logran una ganancia de peso y talla dentro de los rangos normales para su edad con el consumo de la fórmula. A largo plazo, la ingesta de la FEH genera una disminución del volumen de infusión de la nutrición parenteral, hasta lograr el destete, y una disminución de los signos y síntomas carenciales causados por las deficiencias de nutrientes. El especialista señala que si los pacientes no reciben las FEH, la malabsorción constante de nutrientes ocasionaría carencias nutricionales como la anemia, desnutrición crónica, o marasmo, y un aumento en la tasa de infecciones en los infantes.



Debido a las razones expuestas, el experto en pediatría tiene la opinión de que las FEH son una alternativa terapéutica eficaz para pacientes con SIC que no responden a los alimentos con proteínas intactas, y son la herramienta necesaria para evitar las carencias nutricionales y las consecuencias que traen a futuro. No obstante, es importante mencionar que existe una proporción de niños que no responden al tratamiento con las FEH, por lo que deben recibir las FAA como última opción de tratamiento nutricional enteral. Estas fórmulas han sido aprobadas para su uso por el IETSI en el Dictamen N°018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Finalmente, se debe considerar que la población pediátrica es una población de pacientes muy vulnerable debido a que se encuentran en la etapa crítica de crecimiento y desarrollo, por lo que un adecuado tratamiento nutricional es fundamental para asegurar un correcto desarrollo a nivel físico y neuronal.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el beneficio de las fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no toleran alimentos con proteínas intactas. La evidencia encontrada que evalúa el uso de una FEH en pacientes con SIC es escasa e indirecta. Se ha identificado evidencia proveniente de un ensayo clínico aleatorizado que compara el efecto de una FEH y una fórmula polimérica (FP) en el aumento de peso y el balance nitrogenado de pacientes con SIC.
- El ensayo clínico encontrado compara el uso de FEH frente a una FP en infantes con SIC refiere que no existen diferencias significativas entre ambos tratamientos en el peso y el balance nitrogenado de los infantes evaluados. La calidad de evidencia que presenta el estudio evaluado es baja debido a las limitaciones metodológicas que este presenta.
- No se ha encontrado evidencia científica directa de alta calidad metodológica que sustente el uso de las FEH en pacientes con SIC y/o FI que no toleran alimentos con proteínas intactas. Sin embargo, en base a aspectos teóricos que refieren que a menor complejidad de los nutrientes hay mayor tolerancia intestinal, existe plausibilidad biológica que sustente el uso de FEH en esta población de pacientes
- Ante la escasez de evidencia, se recurrió a la opinión de especialistas en pediatría, los cuales han observado que la ingesta de FEH provoca una disminución en el flujo fecal y otros síntomas característicos del SIC en los pacientes que no toleran los alimentos con proteínas intactas. Además, reportan que el consumo de la fórmula asegura una ganancia adecuada de peso y talla, genera una disminución del volumen de infusión de la NP, y provoca una disminución de los signos y síntomas carenciales causados por las deficiencias de nutrientes.
- El experto en pediatría tiene la opinión de que las FEH son una alternativa terapéutica eficaz para pacientes con SIC que no responden a los alimentos con proteínas intactas, y son la herramienta necesaria para evitar las carencias nutricionales y las consecuencias que traen a futuro en la población pediátrica.
- Es importante mencionar que en la actualidad el único tratamiento nutricional enteral alternativo a las FEH en pacientes que no responden a los alimentos con proteínas intactas son las fórmulas elementales a base de aminoácidos libres (FAA). No obstante, el uso de estas fórmulas es recomendado como segunda línea de tratamiento, si el paciente no muestra tolerancia hacia las FEH.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 023-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y/O FALLA INTESTINAL

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula extensamente hidrolizadas en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto y/o falla intestinal que no toleran alimentos con proteínas intactas, según las condiciones establecidas en el Anexo 01. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



VII. RECOMENDACIONES

Luego de usada la fórmula se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, tres informes con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.

El primer informe debe ser remitido a las 4 semanas de haber sido utilizado las fórmulas extensamente hidrolizadas, el segundo informe de seguimiento a las 12 semanas, y el tercer informe a las 24 semanas.

Cada informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces Clínicos a reportar:

- Evaluación de mejoría de síntomas (incluyendo flujo fecal).
- Dosaje de hemoglobina, electrolitos séricos, bioquímica hepática, coprológico funcional, y glucosa sérica.
- Evaluación nutricional mensual de iniciada la fórmula (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad, perímetro cefálico/edad)
- Evaluación del neurodesarrollo cada seis meses de iniciado el tratamiento (retraso o desarrollo adecuado)



VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 2015 Apr;34(2):171–80.
2. Mayer O, Kerner JA. Management of short bowel syndrome in postoperative very low birth weight infants. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Aug 26;
3. Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM, Koning BAE de, Wijnen RMH, Rings EHHM. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr 1;30(2):249–61.
4. Goulet O, Olieman J, Ksiazek J, Spolidoro J, Tibboe D, Köhler H, et al. Neonatal short bowel syndrome as a model of intestinal failure: Physiological background for enteral feeding. *Clin Nutr*. 2013 Apr 1;32(2):162–71.
5. Sukhotnik I, Siplovich L, Shiloni E, Mor-Vaknin N, Harmon CM, Coran AG. Intestinal adaptation in short-bowel syndrome in infants and children: a collective review. *Pediatr Surg Int*. 2002 May;18(4):258–63.
6. Agostoni C, Terracciano L, Varin E, Fiocchi A. The Nutritional Value of Protein-hydrolyzed Formulae. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2016;56(1):65–9.
7. Bahna SL. Hypoallergenic formulas: optimal choices for treatment versus prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol*. 2008 Nov;101(5):453-459-461, 481.
8. Vandenplas Y, Bhatia J, Shamir R, Agostoni C, Turck D, Staiano A, et al. Hydrolyzed formulas for allergy prevention. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2014 May;58(5):549–52.
9. Tamayo López, G., Sáenz de urturi, A., Hernández Sáez, M.R., Pedrón Giner, C., García Novo, M.D. Fórmulas infantiles especiales. *An Esp Pediatr*. 1997;47:455–65.
10. Ksiazek J, Piena M, Kierkus J, Lyszkowska M. Hydrolyzed versus nonhydrolyzed protein diet in short bowel syndrome in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002 Nov;35(5):615–8.
11. Bines JE, Taylor RG, Justice F, Paris MCJ, Sourial M, Nagy E, et al. Influence of diet complexity on intestinal adaptation following massive small bowel resection in a preclinical model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Nov 1;17(11):1170–9.
12. Sigalet D, Lam V, Boctor D, Brindle M. Nutritional support of infants with intestinal failure: something more than fishy is going on here! *Pediatr Surg Int*. 2013 Oct;29(10):975–81.



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 023-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y/O FALLA INTESTINAL

13. Andorsky DJ, Lund DP, Lillehei CW, Jaksic T, DiCanzio J, Richardson DS, et al. Nutritional and other postoperative management of neonates with short bowel syndrome correlates with clinical outcomes. J Pediatr. 2001 Jul;139(1):27-33.



ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

La persona a ser considerada para recibir la fórmula nutricional extensamente hidrolizada, 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):

Diagnóstico/condición de salud	Síndrome de intestino corto anatómico o funcional, asociado a malabsorción intestinal, que no pueda consumir leche materna o alimentos de acuerdo a su edad, que en consecuencia pueda producir diarrea crónica, deshidratación, deficiencia de micronutrientes, trastornos electrolíticos, o desnutrición.
Grupo etario	De 0 a 10 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	8 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	El médico solicitante* debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> - Flujo fecal aumentado (>30 cc/kg/día) - Inadecuada ganancia ponderal - Sin lactancia materna exclusiva o con intolerancia a otras fórmulas pediátricas (opcional, cuando corresponda).
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Electrolitos séricos - Evaluación nutricional - Dosaje de hemoglobina - Bioquímica hepática - Coprológico funcional - Glucosa sérica - Lípidos séricos



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N° 023-SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
SINDROME DE INTESTINO CORTO Y/O FALLA INTESTINAL

Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015

- Evaluación de la persistencia de síntomas al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.
- Dosaje de hemoglobina, Electrolitos séricos, bioquímica hepática, coprológico funcional, glucosa sérica, al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.
- Evaluación nutricional mensualmente de iniciada la fórmula (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad)
- Evaluación del neurodesarrollo cada seis meses de iniciado el tratamiento.

* El médico especialista solicitante debe pertenecer a la Unidad de Nutrición Pediátrica o similar, de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

