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° 011–SDEPF y OTS-DETS IETSI-2016
# USO DE FÓRMULA NUTRICIONAL SEMIELEMENTAL CON ALTO CONTENIDO DE TCM EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE QUILOTÓRAX CONGÉNITO O ADQUIRIDO

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

*Agosto, 2016*

EsSalud

IETSI
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD

2. Patricia Pimentel Álvarez - Sub Gerente (e), Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.

3. María Claudia Picasso – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.

4. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.

5. Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins

## 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. Uso de Formula nutricional semielemental con alto contenido de TCM en pacientes con diagnóstico de quilotórax congénito o adquirido. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria n° 011–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

# LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---|---|
| TCM | Triglicéridos de cadena media |
| CADTH | Agencia Canadiense de Drogas y Tecnología en Salud |
| FAA | Fórmula nutricional en base a aminoácidos libres |
| FEH | Fórmula nutricional a base proteína extensamente hidrolizada |
| GRADE | Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation |
| GPC | Guías de Práctica Clínica |
| HSE | Health Systems Evidence |
| IC | Intervalo de Confianza |
| NICE | Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud |
| NGC | The National Guideline of Clearinghouse |
| NPT | Nutrición parenteral total |
| RIC | Rango Interquartil |
| SMC | Consorcio Escocés de Medicinas |
| TCL | Triglicéridos de cadena larga |
| TRIPDATABASE | Translating Research into Practice |

# CONTENIDO


LISTA DE ABREVIATURAS ..... 3

CONTENIDO ..... 4

I. RESUMEN EJECUTIVO ..... 5

II. INTRODUCCIÓN ..... 6

A. ANTECEDENTES ..... 6

B. ASPECTOS GENERALES ..... 7

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS ..... 9

III. METODOLOGÍA ..... 10

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA ..... 10

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA ..... 10

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD ..... 11

IV. RESULTADOS ..... 12

A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA ..... 12

B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA ..... 13

C. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA ..... 13

Estudios primarios ..... 13

V. DISCUSIÓN ..... 16

VI. CONCLUSIONES ..... 18

VII. RECOMENDACIONES ..... 20

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS ..... 21

ANEXO N° 1: Condiciones de uso ..... 23

# I. RESUMEN EJECUTIVO

- La presente evaluación de tecnología sanitaria presenta la evidencia científica encontrada acerca del uso de fórmula semielemental con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) en neonatos e infantes con quilotórax congénito o adquirido.

- Las fórmulas con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) son fórmulas semielementales, compuestas por TCM (70-90% de los lípidos) y pequeñas cantidades de triglicéridos de cadena larga (TCL), añadidos para cubrir los requerimientos de ácidos grasos escenciales de los infantes que las consumen.

- El tratamiento del quilotórax es variado y se divide en tratamiento conservador y quirúrgico. Se recomienda iniciar con tratamiento conservador y en caso de fracasar considerar tratamiento quirúrgico. El tratamiento conservador consiste en una dieta baja en grasa con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) y bajo en contenido de triglicéridos de cadena larga (TCL), nutrición parenteral total (NPT) ysomatostina.

- La evidencia sobre el uso de fórmulas con alto contenido de TCM en neonatos e infantes con quilotórax es escaza. En la presente evaluación se encontró solo un estudio observacional que muestra eficacia en la resolución del quilotórax post-quirúrgico en los neonatos alimentados con una fórmula con alto contenido de TCM.

- En la práctica clínica, los pacientes pediátricos con quilotórax son inicialmente tratados con NPT, recibiendo posteriormente una fórmula semielemental con alto contenido de TCM a través de la vía enteral, lo que permite la suspensión precoz de la NPT y evita las complicaciones asociadas a ella como riesgo de trombosis, colestasis, infecciones asociadas a catéter, y tiempo de hospitalización. Es por ello que surge la necesidad de contar con la fórmula semielemnetal capaz de mantener un estado nutricional óptimo en los neonatos y lactantes afectados.

- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula semielemental con alto contenido de TCM en neonatos o infantes con diagnóstico de quilotórax congénito o adquirido. 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 semielemental con alto contenido de TCM (triglicéridos de cadena media) respecto a su uso en pacientes con diagnóstico de quilotórax congénito o adquirido. 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 la solicitud de uso fuera del petitorio de la fórmula semielemental con alto contenido de TCM según la siguiente pregunta PICO:

| | |
|---|---|
| **P** | Recién nacidos y/o infantes con diagnóstico de quilotórax idiopático o traumático post quirúrgico |
| **I** | Fórmula semielemental con alto contenido de TCM |
| **C** | Nutrición Parenteral Total |
| **O** | • Disminuir el flujo de quilo con resolución de efusión quilosa<br>• Evitar complicaciones asociadas al uso prolongado de nutrición parenteral total<br>• Disminución de tiempo de hospitalización |

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 la necesidad del caso del paciente que originó 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 neonatos y lactantes con quilotórax congénito o adquirido |
| **I** | Fórmula semielemental con alto contenido de triglicéridos de cadena media |
| **C** | Nutrición parenteral total |
| **O** | • Resolución del quilotórax<br>• Complicaciones asociadas al uso prolongado de NPT<br>• Tiempo de hospitalización<br>• Estado nutricional |

## B. ASPECTOS GENERALES

El quilotórax es la acumulación de quilo o fluído alcalino en la cavidad pleural que resulta de fugas provenientes de los vasos linfáticos por malformaciones o lesiones del conducto torácico (1)(2). Esta enfermedad puede ocurrir en pacientes de cualquier edad, incluyendo neonatos e infantes. Actualmente, se desconoce la incidencia de quilotórax en la población infantil (3); no obstante, un estudio realizado en el Reino Unido reporta una incidencia de 1.4 100 000 niños menores de 16 años, y 16 en 100 000 infantes menores de 12 meses (4).

El sistema linfático tiene tres funciones principales: 1) transportar lípidos y vitaminas liposolubles al sistema circulatorio; 2) recolectar y retornar fluidos en exceso y proteínas desde el espacio intersticial hacia los vasos sanguíneos; y 3) retornar linfocitos al sistema circulatorio (3)(5). Específicamente, el conducto torácico, parte del sistema linfático, tiene la función de transportar entre 1.5 y 2.5 litros de quilo al día para proveer al sistema circulatorio de ácidos grasos, vitaminas liposolubles, y otros compuestos. El quilo es un fluido alcalino, bacteriostático, no inflamatorio, compuesto por grasas en forma de triglicéridos colesterol, electrolitos, proteínas, glucosa, y una gran cantidad de linfocitos (3)(5). Cuando el conducto torácico es obstruido o no cumple con su función de manera óptima, el quilo se acumula en el espacio pleural desarrollando como consecuencia un quilotórax (1).

La etiología del quilotórax en niños es variada y se clasifica en dos grandes grupos: quilotórax congénito y quilotórax adquirido. El quilotórax congénito puede ser causado por factores congénitos que incluyen tumores, traumatismo perinatal, malformaciones linfáticas congénitas primarias o secundarias, cromosomopatías como síndrome de Down, síndrome de Turner, etc. El quilotórax adquirido puede ser causado por factores traumáticos, asociados a cirugías, procedimientos invasivos de diagnóstico o tratamiento, u otro tipo de traumas; y factores no traumáticos, que incluyen la elevación en la presión venosa central, infecciones granulomatosas o bacterianas, entre otros (2)(3)(5). Si es que la enfermedad no es detectada y tratada a tiempo, puede resultar en consecuencias severas para la salud de los infantes.

El quilotórax afecta el sistema cardiorespiratorio, inmunológico y nutricional. El sistema cardiorespiratorio puede ser afectado mediante la compresión del músculo cardiaco. Esto puede provocar efusión cardiaca y atelectacia pulmonar con dificultad respiratoria. Otras complicaciones del quilotórax se relacionan a la disminución crónica en el volumen del quilo, en conjunto con una disminución en la concentración de ácidos grasos, proteínas, linfocitos, inmunoglobulinas, electrolitos y otros compuestos. Esto puede conllevar a inmunodepresión asociada a una mayor vulnerabilidad a enfermedades, desnutrición severa, hipovolemia, acidosis metabólica, y otros

trastornos electrolíticos. Esto explica los niveles altos de mortalidad (30-50%) de los pacientes con quilotórax no tratado (6).

El tratamiento del quilotórax es variado y se divide en tratamiento conservador y quirúrgico. Se recomienda iniciar con tratamiento conservador y en caso de fracasar considerar tratamiento quirúrgico. En el tratamiento conservador es primordial una adecuada ingesta dietética y el reemplazo de fluidos y electrolitos. Este tratamiento inicia con la aspiración o drenaje torácico, con el objetivo de eliminar el quilotórax. Para la disminución de la fuga de quilo se requiere una dieta baja en grasa, con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) y bajo contenido de triglicéridos de cadena larga (TCL), o nutrición parenteral total (NPT), además del uso de fármacos como análogos de somatostatina. Si es que no se observa una mejora con el tratamiento conservador, se debe aplicar tratamiento quirúrgico, que depende del daño del conducto torácico. En algunos casos, como en quilotórax traumático, se hace necesario la intervención quirúrgica como método inicial de tratamiento (1)(3)(5)(6). También se han desarrollado tratamientos con radioterapia para la resolución del quilotórax; sin embargo, su uso no es extendido en la actualidad, a excepción de los quilotórax causados por malformaciones linfáticas (1).

La alimentación y el metabolismo de lípidos cumplen un rol muy importante en el tratamiento de quilotórax. Para disminuir el volumen de quilo transportado por el conducto torácico hacia el tórax, es necesario llevar a cabo modificaciones dietétitcas basadas en el consumo de lípidos. El contenido graso proveniente de los alimentos está compuesto principalmente por triglicéridos. Los triglicéridos son cadenas conformadas por unidades de ácidos grasos libres, y se clasifican en triglicéridos de cadena media o larga, según el número de ácidos grasos libres que las componen. Los TCL no son solubles en agua y, para ser absorbidos, deben formar quilomicrones e ingresar al sistema linfático, en conjunto con el quilo, para ser transportados por el conducto torácico a los vasos sanguíneos. Caso contrario, los triglicéridos de cadena media son absorbidos directamente desde el tracto gastrointestinal y transportados al hígado para ser metabolizados (5). La alimentación habitual está compuesta por un mayor contenido de TCL que TCM, por lo que hay un flujo constante de quilo por el conducto torácico. Por ello, el objetivo del tratamiento nutricional del quilotórax consiste en disminuir la producción y el flujo de quilo por el conducto torácico, y mantener una ingesta calórica adecuada, a través de la disminución del consumo de TCL y el aumento del consumo de TCM en la dieta. En la población de neonatos e infantes con quilotórax, esto se puede lograr a través de NPT o modificaciones en la dieta, sustituyendo la leche materna o fórmulas estándar por fórmulas enterales con alto contenido de TCM (2)(3).

En el Perú no se cuenta con datos de prevalencia de quilotórax congénito o adquirido en neonatos y lactantes. Según médicos especialistas, se presentan alrededor de 12 casos al año de neonatos o lactantes con quilotórax en Essalud. Los pacientes con quilotórax son inicialmente tratados con NPT, recibiendo posteriormente una fórmula

semielemental con alto contenido de TCM a través de la vía enteral, lo que permite la suspensión precoz de la NPT y evita las complicaciones asociadas a ella como riesgo de trombosis, colestasis, infecciones asociadas a catéter, y reduce el tiempo de hospitalización en este grupo poblacional. Es por ello que surge la necesidad de contar con la fórmula semielemnetal capaz de mantener un estado nutricional óptimo en los neonatos y lactantes afectados.

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Las fórmulas con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) son fórmulas semielementales, ya que los nutrientes que las componen se encuentran hidrolizados en moléculas pequeñas. Estas fórmulas están clasificadas como "fórmulas con modificaciones del cuerpo graso," y están compuestas por TCM (70-90% de los lípidos) y pequeñas cantidades de triglicéridos de cadena larga (TCL), añadidos para cubrir los requerimientos de ácidos grasos de los infantes que las consumen (7)(8).

Las fórmulas con alto contenido de TCM están indicadas como soporte nutricional enteral total o suplementario en neonatos, infantes y niños con alteraciones en el sistema linfático o en el metabolismo de lípidos. Las siguientes patologías están incluidas dentro de este grupo de alteraciones (8):

- Abetalipoproteinemia e hipobetalipoproteinemia.
- Linfagiectasia intestinal primaria o secundaria.
- Quilotórax congénito y posquirúrgico.
- Ascitis quilosa.
- Diarrea irritable con estratorrea.
- Déficit de lipoprotein lipasa.
- Postoperatorio del síndrome de intestino corto.
- Defectos en la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena larga.

Caso contrario, esta fórmula está contraindicada en pacientes con defectos en la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos de cadena media (8).

Actualmente, existen varias fórmulas enterales en el mercado internacional con alto contenido de TCM, entre ellas se encuentran, Peptamen (Nestle Health Science, Vevey, Suiza), Peptamen AF (Nestle Health Science), Peptamen 1.5 (Nestle Health Science), Portagen (Mead Johnson Nutrition Glenview, IL), Monagen (Nutricia, Gaithersburg, MD), y Enfaport (Mead Johnson Nutrition). Algunas fórmulas con alto contenido de TCM no contienen ácidos grasos esenciales. Por lo tanto, es necesario suplementar con ácidos grasos esenciales a los pacientes que la consumen por un periodo mayor a 3 semanas (3).

# III. METODOLOGÍA

## A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en relación al uso de fórmulas semielementales con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) en neonatos o lactantes con quilotórax congénito o adquirido. 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 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), y en las páginas de asociaciones pediátricas como la Academia Americana de Pediatría, Sociedad Americana de Pediatría, Sociedad Pediátrica Canadiense, Asociación Pediátrica Académica, Sociedad Japonesa de Pediatría, Sociedad Pediátrica de Nueva Zelanda y la Asociación Pediátrica Europea. Adicionalmente, 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:

- Chylothorax
- Medium chain triglycerides
- Total parenteral nutrition
- Chylou leak
- Nutrition
- Diet

Términos MeSH:

- Chylothorax
- Chylothorax, congenital
- Total parenteral nutrition
- Infant, newborn
- Diet therapy

## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se considerarán los estudios que evalúen específicamente el uso de fórmulas semielementales con alto contenido de TCM para el tratamiento de quilotórax congénito o adquirido. 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.

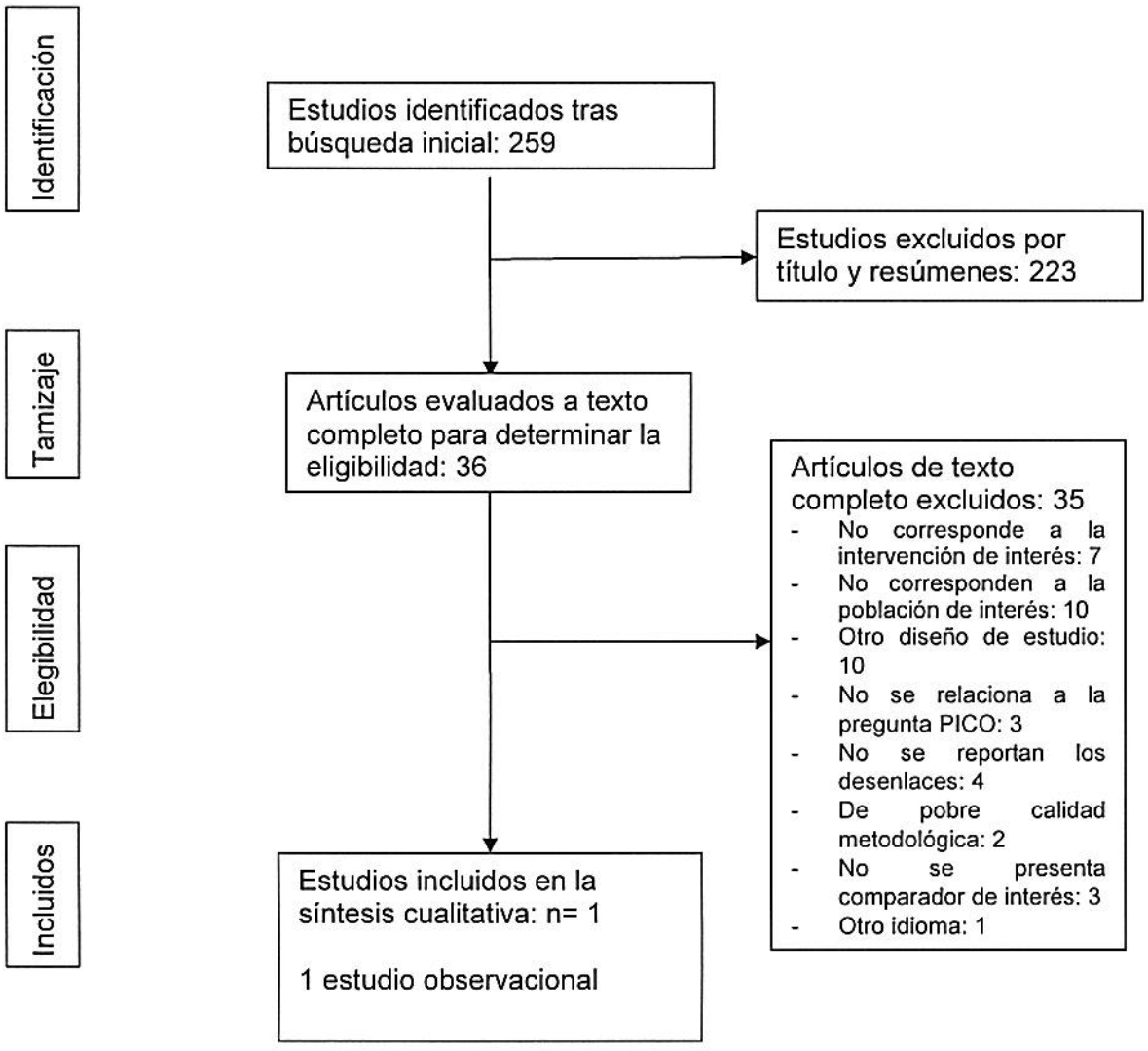




# IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de una formula semielemental con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) en pacientes con diagnóstico de quilotórax congénito o adquirido.

## A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA




En resumen, luego de revisar un total de 261 referencias resultados de la búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 38 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés. Luego, 1 referencia fue finalmente seleccionada para ser analizada, ya que responde directamente a nuestra pregunta PICO.

## B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Existe evidencia sobre el uso de dietas con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) como tratamiento de quilotórax en infantes, niños, adolescentes y adultos lo cual constituye evidencia indirecta para la evaluación del presente Dictamen (Beghetti et al. 2000, Densupsoontorn et al. 2005, Allen et al 1991, Puntis et al.1987, Nguyen et al. 1995, Stager et al. 2010, Chan et al. 2005, Haines et al. 2014, Lubreras Fernandez et al. 2008, Weniger et al. 2016, Abu Hilal et al. 2013, Pan et al. 2016, Peitersen et al. 1997 y Fernandez Alvarez et al. 1999). Se encontró solo un estudio observacional evalúa directa y específicamente el efecto de las fórmulas con alto contenido de TCM en el tratamiento de quilotórax en infantes.

A continuación se detalla el resumen de los hallazgos según el tipo de evidencia científica encontrada para sustentar el uso de fórmulas semielementales con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) en pacientes con quilotórax congénito o adquirido.

**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:** No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados adicionales relevantes a la pregunta PICO de interés.

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

**Estudios observacionales:** Se identificó un estudio observacional que corresponde a Cormack et.al., 2004

## C. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

### Estudios primarios

**Cormack et.al. 2004. Management of refractory chylothorax after paediatric cardiovascular surgery (22)**

Este estudio es una cohorte retrospectiva que tiene como objetivo reportar el uso de una fórmula enteral con alto contenido de TCM en pacientes pediátricos con quilotórax post-quirúrgico. La muestra del estudio está compuesta por pacientes del Green Lane Hospital que desarrollaron quilotórax durante los 2 años posteriores a una operación cardiotorácica. Se identificaron 25 pacientes con quilotórax, de los cuales 18 habían recibido una fórmula semielemental con alto contenido de TCM como tratamiento

inicial, 6 recibieron NPT debido a que eran neonatos inestables con altos volúmenes de drenaje pleural, y uno fue excluido de la muestra por haber recibido ambos tratamientos nutricionales. La respuesta al tratamiento nutricional (fórmula semielemental con alto contenido de TCM o NPT) se definió como la recuperación del quilotórax post-quirúrgico sin la necesidad de emplear otro tratamiento. Los desenlaces de interés evaluados en el estudio incluyen la duración del drenaje de quilotórax luego del diagnóstico y el tiempo de hospitalización (desde la cirugía hasta el alta).

Por un lado, de los 18 pacientes que recibieron un tratamiento enteral con la fórmula con alto contenido de TCM, 14 de ellos resolvieron el quilotórax post-quirúrgico utilizando un único método terapéutico. Se observó una disminución substancial en la mediana del volumen de drenaje pleural en los primeros tres días de tratamiento (17.3 a 6.1 mL/kg por día), en señal a respuesta al tratamiento. No obstante, dos pacientes que ingerían la fórmula mostraron un aumento en el volumen del drenaje pleural. Otros dos pacientes se recuperaron del quilotórax, pero fueron readmitidos al hospital luego de la recurrencia de efusión pleural después de 1 y 2 semanas de haber iniciado el tratamiento con Monogen. Estos cuatro pacientes iniciaron NPT como segunda opción de tratamiento, de los cuales dos se recuperaron, uno fue sometido a una intervención quirúrgica, y uno falleció debido a una falla multi-orgánica. Por otro lado, de los seis pacientes que recibieron NPT como primera opción de tratamiento, dos de ellos se recuperaron antes de las dos semanas de haber iniciado el tratamiento, tres de ellos requirieron de una intervención quirúrgica, y uno de ellos falleció.

La duración del drenaje de quilotórax en los pacientes alimentados con fórmula semielemental con alto contenido de TCM, tuvo una mediana de 4.5 días (RIC: 3,9), mientras que en los pacientes con NPT la mediana fue de 18.5 días (rango intercuartílico (RIC): 16 a 28). El tiempo de hospitalización desde el día de la cirugía en el grupo de infantes alimentado por la fórmula con alto contenido de TCM fue de una mediana de 18 días (RIC: 8 a 74), mientras que el tiempo de hospitalización en los infantes alimentados por NPT superó los 30 días (mediana: 39, RIC: 19,57). Si bien la mediana es menor en pacientes alimentados con la fórmula con alto contenido de TCM, el RIC de este grupo es más amplio en comparación al RIC de los pacientes alimentados con NPT. Por lo tanto, estos resultados muestran que el grupo de infantes alimentado por la fórmula con alto contenido de TCM tuvo una respuesta al tratamiento más rápida en cuanto a la resolución del quilotórax, pero no nos proporcionan datos concluyentes sobre cuál tratamiento genera un menor tiempo de hospitalización. Cabe resaltar que los pacientes alimentados con NPT iniciaron este método terapéutico debido a que se encontraban inestables y presentaban un volumen elevado de drenaje pleural, por lo que los resultados de este grupo de infantes pueden verse afectados por la severidad del diagnóstico inicial. Adicionalmente, los autores mencionan que al alta clínica 83% de los pacientes que recibieron la fórmula con alto contenido de TCM mostraron una ganancia de peso durante el periodo post-operatorio, mientras que el 18% fueron dados de alta con un peso menor con el que ingresaron a cirugía. Estos

resultados no son comparables con el grupo de infantes alimentados con NPT, ya que no se reporta su cambio de peso durante la hospitalización.

Este estudio tiene alto riesgo de sesgo debido a las limitaciones metodológicas propias de un estudio observacional retrospectivo. La validez interna de los resultados del estudio es baja en comparación a un ensayo clínico aleatorizado. Esto se debe a que la cohorte no se encuentra bien definida debido a que los casos han sido recopilados de la base de datos de una institución. Por esta razón, existe desigualdad en el tamaño de muestra y las características basales de los pacientes que recibieron la fórmula con alto contenido de TCM, y los pacientes que recibieron NPT. Asimismo, al ser un estudio observacional, la población no se encuentra aleatorizada, por lo que las variables confusoras no han sido controladas. Además, existe sesgo en la información recaudada, ya que esta proviene de historias clínicas. Cabe resaltar también que el tamaño de muestra del estudio es pequeño y no representativo a la población en estudio. Así, los resultados de este estudio pueden verse afectados por variables que no han podido ser controladas debido al diseño propio del estudio. Por ello, estos deben ser tomados en consideración con precaución para la toma de decisiones sobre cuál es el mejor tratamiento a emplear en neonatos e infantes con quilotórax.

# V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a Julio del 2016 con respecto a la eficacia y seguridad del uso de fórmulas semielementales con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) y bajo contenido lipídico como tratamiento en pacientes pediátricos con diagnóstico de quilotórax congénito o adquirido. Tras la búsqueda de evidencia científica, se seleccionó un estudio observacional que compara el uso de una fórmula semielemental con alto contenido de TCM con nutrición parenteral total (NPT) en nuestra población de interés.

La evidencia encontrada que compara el uso de una fórmula con alto contenido de TCM frente al uso de NPT en infantes con quilotórax congénito o adquirido es escaza. Se halló un estudio observacional retrospectivo (22) de alto riesgo de sesgo que muestra una menor duración del drenaje de quilo y un menor tiempo de hospitalización en infantes con quilotórax post-quirúrgico que ingieren una fórmula con alto contenido de TCM vía enteral, en comparación a los infantes alimentados por NPT. No obstante, estos resultados tienen una validez interna baja debido al diseño propio del estudio y las limitaciones metodológicas que este presenta. Por lo tanto, la generalización de estos resultados a la población general de pacientes pediátricos con quilotorax es incierta.

Existen estudios que no fueron incluidos en la presente evaluación de tecnología sanitaria debido a que fallan en responder la pregunta PICO establecida. Estos estudios evaluaron el efecto de las dietas con alto contenido de TCM en la resolución del quiotórax en niños, adolescentes y adultos; sin embargo, ninguno compara la eficacia de estas dietas frente al uso de NPT. Debido a la escasa evidencia encontrada acerca de intervenciones con fórmulas con alto contenido de TCM en neonatos, procedimos a extrapolar la evidencia acerca de las dietas con alto contenido de TCM en otras poblaciones. La existencia de evidencia acerca de dietas con alto contenido de TCM permite tener un punto de apoyo de plausibilidad biológica de que las fórmulas con alto contenido de TCM funcionen bajo el mismo mecanismo de acción para la resolución de síntomas del quilotórax en neonatos y lactantes.

Por ejemplo, Densupsoontorn et al., (10) evidenció la resolución del quilotórax en más del 70% de los pacientes pediátricos incluidos en el estudio, que recibieron una dieta con alto contenido de TCM. Asimismo, Matsuo et al. (23) mostraron rapidez (mediana: 4.5 días, rango: 3-14) en la resolución del quilotórax en pacientes pediátricos post-operados de una cirugía cardiaca y alimentados con una dieta con alto contenido de TCM. Además, una revisión sistemática (17) mostró eficacia de las dietas con alto contenido de TCM como método de tratamiento para el quilotórax en el 75% de los pacientes pediátricos que la emplearon. Más aún, la evidencia sugiere el uso de una dieta con alto contenido de TCM como primera opción de tratamiento y, en caso no se evidencien resultados significantes en la reducción del quilotórax o cuando la dieta enteral este completamente contraindicada se debe considerar el empleo de NPT, el

uso de análogos de somatostatina o intervenciones quirúrgicas (17) (22) (23) (24) (25). Adicionalmente, se encontraron dos estudios (11) (24) que comparan el uso de dietas con alto contenido de TCM y NPT como métodos de tratamiento en niños, adolescentes, y adultos, con quilotórax. Los resultados de estos estudios sugieren mayor eficacia en la resolución del quilotórax en aquellos pacientes que recibieron dietas con alto contenido de TCM en comparación a los que recibieron NPT.

Cabe notar, que la evidencia presentada por los estudios mencionados, sufre de diversas limitaciones metodológicas, por lo que su interpretación para su uso en la práctica clínica debe ser tomada con precaución para la resolución de síntomas del quilotórax. Estos estudios constituyen evidencia indirecta para responder a la pregunta PICO en evaluación, ya que además de contar con las mencionadas limitaciones, no están basados en nuestras población de interés y no mencionan específicamente el uso de fórmulas infantiles con alto contenido de TCM como intervención, mencionando en su lugar el uso de dietas con alto contenido de TCM pero sin especificar lo que estas dietas incluyen.

La escaza evidencia científica encontrada sobre el uso de las fórmulas con alto contenido de TCM para el tratamiento de quilotórax en neonatos e infantes no permite formular conclusiones sobre el mejor método terapéutico a emplear. En la actualidad, no existe en el mercado peruano una terapia conservadora alternativa a la fórmula semielemental con alto contenido de TCM para el manejo de quilotorax. Por ello, se considera pertinente acudir a las opiniones de los expertos en pediatría, con el fin de documentar los beneficios observados en la práctica clínica diaria. Así, el médico pediatra que participa en la autoría de este dictamen manifiesta haber observado que la ingesta de fórmulas con alto contenido de TCM disminuye el volumen de drenaje del quilo y conlleva a la resolución de síntomas de la condición clínica. Además, señala que los infantes que no reciban esta fórmula tienen como única opción, la terapia invasiva con NPT, ya que otras opciones de alimentación enteral podrían provocar la exacerbación de los síntomas del quilotórax. En la práctica clínica, el especialista ha evidenciado que el uso de NPT de manera prolongada (durante el periodo de resolución del quilotórax) es riesgoso, ya que produce infecciones relacionadas al catéter venoso central, colestasis, trombosis, y la atrofia de las vellosidades intestinales por el desuso de la vía enteral, lo que deriva en problemas de intolerancia al momento de iniciar la alimentación vía enteral. Debido a ello, las fórmulas con alto contenido de TCM constituirían una alternativa terapéutica más segura y eficaz que el uso de NPT para los pacientes con quilotórax. Además, el pediatra recomienda su uso a largo plazo, incluso luego de la resolución del quilotórax, ya que se ha demostrado que remedia el problema respiratorio característico de esta condición clínica, y permite un crecimiento pondoestatural normal en los infantes. Finalmente, se debe considerar que se trata de una población de pacientes muy vulnerable cuyo desarrollo a futuro depende de una adecuada alimentación y, por ende, del adecuado tratamiento del quilotórax.

# VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el beneficio de las fórmulas semielementales con alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) en pacientes neonatos o infantes con quilotórax congénito o adquirido. La evidencia encontrada que compara el uso de una fórmula con alto contenido de TCM con el uso de nutrición parenteral (NPT) es escaza. Se ha identificado evidencia proveniente de un único estudio observacional que compara el uso de fórmulas con alto contenido de TCM con el uso de NPT en infantes con quilotórax post-quirúrgico.

- El estudio observacional sugiere una menor duración del drenaje del quilotórax y un menor tiempo de hospitalización en infantes con quilotórax post-quirúrgico que ingieren una fórmula con alto contenido de TCM vía enteral, en comparación a los infantes alimentados por NPT. La calidad de la evidencia que presenta el estudio observacional evaluado es baja, debido al diseño propio del estudio y las limitaciones metodológicas que este presenta.

- Existen estudios que no fueron incluidos en la presente evaluación de tecnología sanitaria debido a que fallan en responder la pregunta PICO establecida. Estos estudios evaluaron el efecto de las dietas con alto contenido de TCM en la resolución del quiotórax en niños, adolescentes y adultos; sin embargo, ninguno compara la eficacia de estas dietas frente al uso de NPT.
- Ante la escasez de evidencia, se recurrió a la opinión de especialistas en pediatría, los cuales han observado en su experiencia clínica, que la ingesta de fórmulas con alto contenido de TCM disminuye el volumen del drenaje del quilo y conlleva a la resolución de síntomas de quilotórax. Además, se ha observado que remedia el problema respiratorio característico de esta condición clínica y permite un crecimiento pondoestatural normal en los infantes.

- Es importante mencionar que no se dispone en el Perú de un tratamiento conservador que pueda sustituir las formulas TCM. La única alternativa para los pacientes pediátricos con quilotorax sería NPT lo que conlleva a potenciales complicaciones al ser un método terapéutico invasivo que presenta mayor riesgo de infecciones, trombosis, problemas de intolerancia entre otros.

- Hay evidencia de plausabilidad biológica de estudios en otras poblaciones y con intervenciones con dietas con alto contenido de TCM lo que permite estipular que las fórmulas con alto contenido de TCM también resolverían los síntomas del quilotórax en neonatos y lactantes bajo el mismo mecanismo de acción.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula semielemental con alto contenido de TCM en neoantos o infantes con diagnóstico de quilotórax congénito o adquirido 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 002-IETSI-ESSALUD**.

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 a las 24 semanas y deberá contener de manera sistemática la siguiente información:

Cada informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

- **Desenlaces Clínicos a reportar:**



- Persistencia del quilotórax (Sí o No)
- Tiempo de persistencia del tubo de drenaje desde el inicio del uso de la fórmula aprobada.
- Necesidad de iniciar alimentación parenteral (Si o No)
- Registro diario de débito de quilotórax durante el tiempo de persistencia del tubo pleural desde el inicio de la fórmula aprobada.
- Evaluación nutricional incluida peso, talla y perímetro cefálico.
- Días de hospitalización desde el inicio de la fórmula aprobada.
- Evaluación del neurodesarrollo (Retraso o Desarrollo adecuado)



# VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS


1. Schild HH[1], Strassburg CP, Welz A, Kalff J. Treatment options in patients with chylothorax. Dtsch Arztebl Int. 2013 Nov 29;110(48):819-26.

2. Benitez I, Copons C, Castillo F. Tratamiento del quilotórax. An Pediatr Contin. 2008;6:159-65

3. Tutor JD. Chylthorax in infants and children. Pediatrics. 2014 Apr;133(4):722-33.

4. Haines C, Walsh B, Fletcher M, Davis PJ. Chylothorax developmente in infants and children in the UK. Arch Dis Child. 2014 Aug;99(8):724-30.

5. Soto-Martinez M, Massie J. Chylothorax: diagnosis and management in children. Paediatr Respir Rev. 2009 Dec;10(4):199-207.

6. Charlet du Rieu M, Baulieux J, Rode A, Mabrut JY. Management of postoperative chylothorax. J Visc Surg. 2011 Oct;148(5):e346-52.

7. Lopez Ruzafa E, Galera Martinez R, Cortés Mora P, Rivero de la Rosa M.C., et al. Fórmulas de nutrición enteral pediátrica: ¿Cómo elegir la adecuada? Acta Pediatr Esp. 2011; 69(9): 393-402.

8. Pedrón-Giner C, Moreno-Villares JM, Dalmau-Serra J, Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. Fórmulas de nutrición enteral en pediatría. An Pediatr Contin. 2011;9(4):209-23.

9. Beghetti M, La Scala G, Belli D, Bugmann P, et al. Etiology and management of pediatric chylothorax. J Pediatr. 2000 May;136(5):653-8.

10. Densuspsoontorn NS, Jirapinyo P, Wongarn R, Thamonsiri N. Management of chylothorax and chylopericardium in pediatric patients: experiences at Siriraj Hospital, Bangkok. Asia Pac J Clin Nutr. 2005;14(2):182-7.

11. Allen EM, Van Heeckeren DW, Spector ML, Blumer JL. Management of nutritional and infectious complications of postoperative chylothorax in children. J Pediatr Surg. 1991 Oct;26(10):1169-74.

12. Puntis JW, Roberts KD, Handy D. How should chylothorax be managed? Arch Dis Child. 1987 Jun;62(6):593-6.

13. Nguyen DM, Shum-Tim D, Dobell AR, Tchervenkov CI. The management of chylothorax/chylopericardium following pediatric cardiac surgery: a 10-year experience. J Card Surg. 1995 Jul;10 :302-8.

14. Stager V, Le L, Wood R.E. Postoperative chylothorax successfully treated using conservative strategies. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2010 Apr; 23(2): 134–138.

15. Chan EH, Russell JL, Williams WG, Van Arsdell GS. Postoperative chylothorax after cardiothoracic surgery in children. Ann Thorac Surg. 2005 Nov;80(5):1864-70.

16. Lumbreras Fernandez J, Sánchez Díaz J.I. Quilotórax: experiencia en una unidad de cuidados intensivos pediátricos. An Pediatr.2009;70:223-9.

17. Weniger M, D´Haese J.G., Angele M.K., Kleespies A, et al. Treatment options for chylous ascites after major abdominal surgery: a systematic review. 2016; 21(1): 206-213.

18. Abu Hilal M, Layfield DM, Di Fabio F, Arregui-Fresneda I, et al. Postoperative chyle leak after major pancreatic resections in patients who receive enteral feed: risk factors and management options. World J Surg. 2013 Dec;37(12):2918-26.

19. Pan W, Cai SY, Luo HL, Ouyang SR, et al. The application of nutrition support in conservative treatment of chylous ascites after abdominal surgery. Ther Clin Risk Manag. 2016 Apr 15;12:607-12.

20. Peitersen B, Jacobsen B. Medium chain triglycerides for treatment of spontaneous, neonatal chylothorax. Lipid analysis of the chyle. Acta Paeditr Scand. 1977 Jan;66(1):121-5.

21. Fernandez Alvarez J.R., Kalache KD, Grauel EL. Management of spontaneous congenital chylothorax: oral medium-chain triglycerides versus total parenteral nutrition. Am J Perinatol. 1999;16(8):415-20.

22. Cormack BE, Wilson NJ, Finucane K, West TM. Use of Monogen for pediatric postoperative chylothorax. Ann Thorac Surg. 2004 Jan;77(1):301-5.

23. Matsuo S, Takahashi G, Konishi A, Sai S. Management of refractory chylothorax after pediatric cardiovascular surgery. Pediatr Cardiol. 2013 Jun;34(5):1094-9.

24. Steven BR, Carey S. Nutritional management in patients with chyle leackage: a systematic review. Eur J Clin Nutr. 2015 Jul;69(7):776-80.

25. Biewer ES, Zurn C, Arnold R, Glockler M. Chylothorax after surgery on congenital heart disease in newborns and infants -risk factors and efficacy of MCT-diet. J Cardiothorac Surg. 2010; 5: 127.

# ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la formula semielemental con alto contenido de triglicéridos de cadena media, 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** | Paciente con diagnóstico de quilotórax congénito o adquirido |
| **Grupo etario** | Población neonato y niños menores de 01 año |
| **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:<br>• Derrame pleural quiloso demostrado<br>• Triglicéridos en líquido pleural ≥ 110 mg/dL y más de 1000 células/ml a predominio linfocitario.<br>• Presencia de quilomicrones en el líquido pleural (opcional)<br>• Insuficiencia respiratoria |
| **Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento** | • Débito quiloso<br>• Evaluación del estado nutricional<br>• En los casos de quilotórax adquirido, documentar la causa.<br>• En los casos de quilotórax congénito, documentar con exámenes de imagen prenatales o al nacimiento. |
| **Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016** | • Persistencia del quilotórax a las 2 semanas/4 semanas/8semanas de iniciada la fórmula aprobada (Sí o No)<br>• Tiempo de persistencia del tubo de drenaje desde el inicio del uso de la fórmula aprobada.<br>• Necesidad de iniciar alimentación parenteral (Si o No)<br>• Registro diario de débito de quilotórax durante el tiempo de persistencia del tubo pleural desde el inicio de la fórmula aprobada. |

| | |
|---|---|
| | • Evaluación nutricional (a las 2 semanas/4 semanas/8semanas de iniciada la fórmula aprobada)<br>• Días de hospitalización desde el inicio de la fórmula aprobada.<br>• Evaluación del neurodesarrollo a las 2 semanas/4 semanas/8semanas de iniciada la fórmula aprobada (Retraso o Desarrollo adecuado) |

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