



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 033-DETS-IETSI-2021 EFICACIA Y SEGURIDAD DE MULTIVITAMÍNICO PEDIÁTRICO ENDOVENOSO QUE CONTIENE 13 VITAMINAS PARA PACIENTES DE 1 AÑO A MENORES DE 12 AÑOS QUE RECIBEN NUTRICION PARENTERAL

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en
Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021

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

Diciembre, 2021



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica 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 e Investigación. IETSI - EsSalud.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillán - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud
5. Matilde Noemi Corante Zambrano - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.

REVISORES CLINICOS

- Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, 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 a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de multivitamínico pediátrico endovenoso que contiene 13 vitaminas para pacientes de 1 año a menores de 12 años que reciben nutrición parenteral. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 033-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

RESUMEN

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el cual expone la evaluación de la eficacia y seguridad de multivitamínico pediátrico endovenoso que contiene 13 vitaminas para pacientes de 1 año a menores de 12 años que reciben nutrición parenteral. Así, el Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médico especialista en pediatría y nutrición del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico multivitamínico pediátrico endovenoso que contienen 13 vitaminas.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevó a cabo una reunión técnica con el médico especialista en pediatría, Dr. Marco Antonio Morales Acosta, además de los representantes del equipo técnico del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista

| | |
|---------------------|--|
| Población | Pacientes de 1 año a menores de 12 años con nutrición parenteral* |
| Intervención | Multivitamínico pediátrico endovenoso con 13 vitaminas [§] |
| Comparador | Mejor terapia de soporte |
| Desenlace | Alteraciones asociadas a la deficiencia de las 13 vitaminas Calidad de vida Eventos adversos |

§ Las 13 vitaminas son: vitamina B1 (tiamina), vitamina B2 (riboflavina), vitamina B3 (niacina), vitamina B5 (ácido pantoténico), vitamina B6 (piridoxina), vitamina B7 (biotina), vitamina B9 (ácido fólico), vitamina B12 (cianocobalamina), vitamina C, vitamina A, vitamina D, vitamina E y vitamina K.
*Para EsSalud, la fórmula nutricional endovenosa contiene: macronutrientes (proteínas, hidratos de carbono y lípidos) y micronutrientes (electrolitos y minerales), según la necesidad del paciente pediátrico menor a 12 años.

II. ASPECTOS GENERALES

La nutrición parenteral (NP) es una técnica de soporte vital y nutricional en la que los nutrientes se administran por vía endovenosa para aquellos pacientes donde la vía enteral es insuficiente, inadecuada o está contraindicada (Baker et al. 2020). La NP en el paciente pediátrico tiene como objetivo suministrar las demandas específicas de energía y nutrientes manteniendo un balance de energía positivo que permita un crecimiento y desarrollo adecuados procurando evitar tanto la infranutrición como la sobrenutrición (Martínez Costa y Pedrón Giner 2017). Aproximadamente, el 12 % de las prescripciones de NP en las clínicas y hospitales de Lima-Perú, entre enero y junio del 2017, fueron para pacientes pediátricos. La mayoría de prescripciones fueron para neonatos o adultos (Conislla Huaman 2018).

Las vitaminas promueven el correcto funcionamiento fisiológico. 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 los pacientes pediátricos son especialmente particulares y se diferencian de los requerimientos de los adultos. Por ello, las guías de práctica clínica (GPC) relacionadas a NP proponen concentraciones diferenciadas entre pacientes pediátricos (de 0 a 1 año según el peso y de a partir de un año una dosis fija por día) y adultos (Bronsky 2018; Pedrón Giner, Cuervas-Mons Vendrell, Galera Martínez, Gómez López, Gomis Muñoz, Irastorza Terradillos, Martínez Costa, Moreno Villares, Pérez-Portabella Maristany, Pozas Del Río, et al. 2017). Comparado con los adultos, los niños requieren mayores aportes de vitaminas D y K, similares aportes de vitaminas E y menores aportes de vitamina A, C, B3, B1 (tiamina), B2 (riboflavina), B5 (ácido pantoténico), B6 (piridoxina), B9 (ácido fólico), B12 (cobalamina) y B7 (biotina) (Bronsky 2018; Pedrón Giner, Cuervas-Mons Vendrell, Galera Martínez, Gómez López, Gomis Muñoz, Irastorza Terradillos, Martínez Costa, Moreno Villares, Pérez-Portabella Maristany, Pozas del Río, et al. 2017).

Actualmente, en EsSalud los niños de 0 a 1 año que reciben NP disponen de multivitamínico pediátrico endovenoso que contiene 13 vitaminas como medicamento de uso por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud, aprobado a través del Dictamen preliminar N° 008-DETS-IETSI-2020. No obstante, los niños de 1 año a menores de 12 años no cuentan con una alternativa de suplemento vitamínico que se ajuste a sus necesidades nutricionales de acuerdo a las recomendaciones mencionadas de GPC internacionales. Estos reciben en la actualidad un suplemento multivitamínico con concentraciones de vitaminas diseñadas para adultos disponible en el Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021), en ausencia de una alternativa acorde a su rango de edad. Los especialistas señalan que no se debe usar este suplemento para adultos en la población pediátrica por dos razones: i) las concentraciones de vitaminas son diferentes a las recomendadas para los pacientes

pediátricos, de modo que, al diluir el suplemento multivitamínico para adultos, para evitar concentraciones tóxicas de las vitaminas más concentradas (e.g. vitamina A o vitamina B1), se diluyen también las concentraciones de otras vitaminas, como las vitaminas C, E, B2, B3, B5, B6 y D, hasta encontrarse en concentraciones menores a las necesarias en la población pediátrica; y ii) este suplemento vitamínico para adultos solo aporta 9 de las 13 vitaminas necesarias para el paciente pediátrico. 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 niños de 1 año a menores de 12 años que reciben NP en de la institución.

En el Perú, se encuentra disponible un multivitamínico endovenoso para NP de uso pediátrico bajo el nombre comercial de Rivial pediátrico®. Este producto farmacéutico contiene las 13 vitaminas y cuenta con registro sanitario otorgado por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas (DIGEMID), descrito en la Tabla 2. Por otro lado, no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (MINSA 2018) o el Petitorio farmacológico de EsSalud (EsSalud 2021).

Tabla 2. Registro sanitario de multivitamínico endovenoso pediátrico en el Perú

| Nombre | Registro sanitario/ Fecha de vencimiento | Titular del registro | Presentación | Costo (*) |
|-----------------------|---|---------------------------------|---|------------------|
| Rivial Pediátrico® | EE04755 22/02/2022 | Scalup Importacion es SAC | Ampolla de 5 ml con polvo liofilizado más ampolla de 5 ml con diluyente (13 vitaminas) | S/.45.00 |

(*) Obtenido del sistema SAP de EsSalud. Fecha de consulta: 11 de noviembre de 2021.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar es evaluar la eficacia y seguridad de multivitamínico pediátrico endovenoso que contiene 13 vitaminas para pacientes de 1 año a menores de 12 años que reciben NP.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de multivitamínico pediátrico endovenoso que contiene 13 vitaminas para pacientes de 1 año a menores de 12 años que reciben NP. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web

pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias y GPC incluyendo el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), el Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), el Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG por sus siglas en alemán), el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la OMS, el Ministerio de Salud del Perú (MINSA) y el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI).

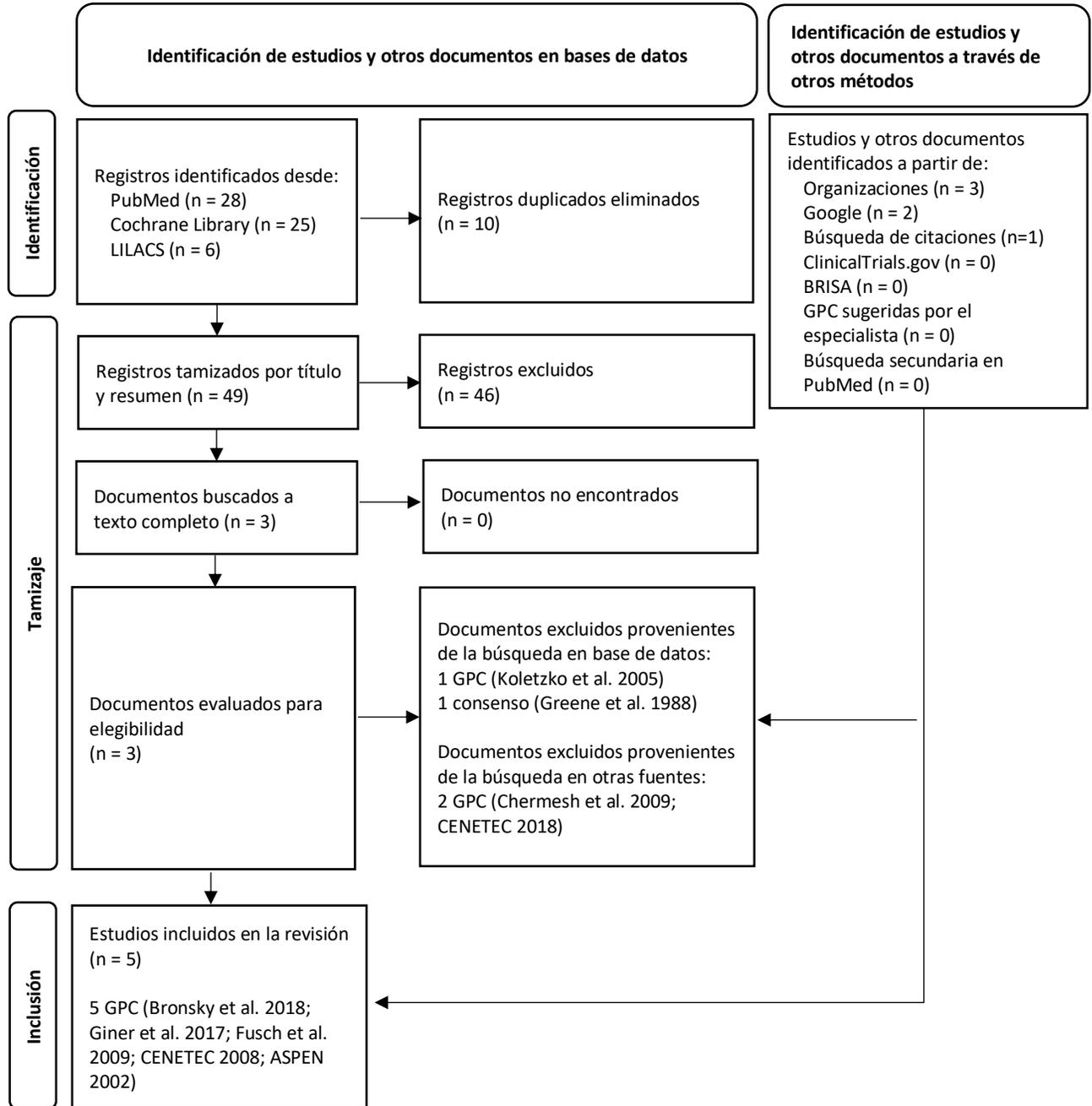
Además, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en nutrición, tales como: la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN), la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), la Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHP), la German Society for Nutritional Medicine (GSNM) y la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN).

Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

Se incluyeron GPC con recomendaciones sobre la NP en pacientes pediátrico, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) sobre el uso de suplementos multivitamínicos en estos pacientes; así como ensayos clínicos aleatorizados (ECA) o revisiones sistemáticas (RS) (con o sin metaanálisis) 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. Al no identificar ECA de fase III que respondieran a la pregunta PICO, se optó por ampliar los criterios de selección; incluyendo ECA de fase II con grupo control y estudios observacionales comparativos que respondieran a la pregunta PICO del presente dictamen preliminar. Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron exportados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>). Los términos utilizados, resultados obtenidos y estudios seleccionados se presentan a detalle en el Material Suplementario y en la Figura 1.

IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; LiLACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; CENETEC: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud; ASPEN: American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021; 372:n71.

Luego de la búsqueda bibliográfica hasta noviembre de 2021, se identificaron 5 GPC elaboradas por la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition / Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo / la European Society for Paediatric Research / la Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN) en el 2018 (Bronsky 2018); la Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo / Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica / Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SENPE/SEGHNP/SEFH) en el 2017 (Pedrón Giner, Cuervas-Mons Vendrell, Galera Martínez, Gómez López, Gomis Muñoz, Irastorza Terradillos, Martínez Costa, Moreno Villares, Pérez-Portabella Maristany, Pozas Del Río, et al. 2017); la *German Society for Nutritional Medicine* en el 2009 (Fusch et al. 2009); CENETEC en el 2008 (CENETEC 2008) y ASPEN en el 2002 (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force 2002). 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.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

- Con respecto a las GPC, todas las guías recomendaron el aporte de vitaminas a pacientes pediátricos que reciben NP. Estas recomendaciones se basaron en lo descrito por otras guías publicadas en años anteriores y varias de ellas incluyeron una publicación de Greene et al. Esta publicación es un consenso de expertos realizado por una comisión especial de la ASPEN, la cual presenta las dosis recomendadas de vitaminas para pacientes pediátricos que reciben NP (Greene et al. 1988). Estas recomendaciones, 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 de la GPC elaborada por SENPE/SEGHNP/SEFH 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 la German Society for Nutritional Medicine y la secretaría de salud de México recomendaron el aporte multivitamínico a la NP de pacientes pediátricos; 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 ASPEN sí brindaron las concentraciones recomendadas de cada vitamina para los pacientes pediátricos; presentando dosis diferenciadas entre pacientes neonatos (0 a 12

meses) y niños (de 1 año a más). 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/SEGHNP/SEFH), información descriptiva y consenso de expertos.

- Pese a la escasa evidencia científica disponible, el uso de multivitamínicos con dosificación pediátrica tiene sustento biológico razonable. Las vitaminas son 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, Zalewski, y Embleton 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, Wang, y Hou 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 y Herrmann 2005; Torsvik et al. 2015), la función antioxidante y de reparación de tejidos (vitamina C) (Vobecky et al. 1976) (Vobecky et al., 1976), y la prevención de las hemorragias (vitamina K) (Boos, Pollmann, y Dominick 1989; Hascoët et al. 2017).
- Las concentraciones de vitaminas recomendadas para los pacientes pediátricos que requieren NP se muestran distintas a las concentraciones que requiere un adulto durante la NP (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force 2002; Braga et al. 2009). Estas diferencias, entre niños a partir de un año 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 pacientes pediátricos. Sino que algunas vitaminas, como la vitamina D o la vitamina K se recomiendan incluso en mayor concentración para los niños a partir del año (Bronsky 2018; Pedrón Giner, Cuervas-Mons Vendrell, Galera Martínez, Gómez López, Gomis Muñoz, Irastorza Terradillos, Martínez Costa, Moreno Villares, Pérez-Portabella Maristany, Pozas Del Río, et al. 2017). Por otro lado, el requerimiento de vitamina C (80 mg vs. 200 mg), riboflavina (1.4 mg vs. 3.6 mg) y niacina (17 mg vs. 40 mg) para niños a partir de un año es aproximadamente la mitad que en los adultos; la tercera parte en el caso de la vitamina B5 (5 mg vs. 15 mg) y la biotina (20 mg vs. 60 mg); la cuarta parte en el caso del ácido fólico (140 ug vs. 600 ug); la quinta parte en el caso de tiamina (1.2

mg vs. 6 mg) y vitamina B12 (1 ug vs. 5 ug) o la sexta parte en el caso de la vitamina A (150 ug vs. 1000 ug) y la vitamina B6 (1 mg vs. 6 mg).

- Los multivitamínicos con concentraciones para adultos pueden generar toxicidad por exceso de vitaminas en la población pediátrica. Los multivitamínicos para adultos contienen alta cantidad de vitamina B1 (8 veces más) o A (5 veces más de lo que requiere un paciente pediátrico), el doble de vitamina D o el triple de vitamina B6, por describir a los más relevantes. El exceso de vitamina podría producir en el paciente pediátrico fragilidad ósea, fracturas, pérdida de apetito, dolor de cabeza, erupción cutánea (Johnson 2020a), mientras que el exceso de vitamina B6 puede producir neuropatía, dolor, sensibilidad postural, entumecimiento de piernas (Johnson 2020b) y el exceso de vitaminas D puede causar fragilidad ósea, retraso del crecimiento, problemas gastrointestinales (Manzano et al. 2019). De este modo, es necesario brindar el aporte multivitamínico al paciente pediátrico según sus necesidades nutricionales específicas. Por lo tanto, tratar de dosificar los multivitamínicos dirigidos a adultos para su uso en pacientes pediátricos no sería suficiente; dado que al tratar de ajustar las dosis de un grupo de vitaminas a concentraciones no tóxicas para el niño se brindaría un aporte subóptimo o nulo de otro grupo de vitaminas.
- Los multivitamínicos pediátricos endovenosos son productos farmacéuticos con los que se tienen experiencia de uso en EsSalud para una población de menor edad (neonatos). Estos multivitamínicos tienen indicación de uso y concentraciones adecuadas para niños desde 0 hasta menores de 12 años. Así, muestran ser seguros en la NP bajo prescripción y supervisión médica, los cuales no son tóxicos si se administran a las concentraciones requeridas para cada paciente pediátrico.
- Cabe resaltar que es importante para los expertos clínicos en pediatría brindar las dosis adecuadas y óptimas de vitaminas en la NP para los pacientes pediátricos. Al respecto, algunas sociedades de expertos han publicado sus posiciones y/o recomendaciones para la formulación de multivitamínicos que logren satisfacer los requerimientos nutricionales de los pacientes pediátricos durante la NP para condiciones clínicas más específicas (Vanek et al. 2012).
- En línea con lo descrito previamente, los especialistas en pediatría de EsSalud refieren que el uso de multivitamínicos pediátricos brindarían, a través de la NP, el aporte requerido, adecuado y completo de vitaminas para los pacientes pediátricos permitiéndoles un óptimo desarrollo. Por lo tanto, los especialistas opinan que los multivitamínicos pediátricos son un suplemento nutricional necesario para todos los pacientes pediátricos que requieren NP. Esta posición coincide con la opinión de los

expertos internacionales y las GPC identificadas en el presente dictamen preliminar. Asimismo, señalan que no es adecuado el uso dosificado de multivitamínicos de adultos en pacientes pediátricos debido a que: i) al dosificar la solución de multivitamínicos de adultos para su uso en niños 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 pacientes pediátricos. Para los especialistas, ambos aspectos provocarían deficiencias vitamínicas para el paciente pediátrico que pondrían en riesgo su salud. Asimismo, es importante comentar el riesgo de toxicidad al usar un multivitamínico con concentraciones de vitaminas para adultos en población pediátrica.

- De este modo, el uso de multivitamínicos pediátricos endovenosos que contienen 13 vitaminas para pacientes de 1 año a menores de 12 años que reciben NP se recomienda sobre la base de: i) la importancia fisiológica de las vitaminas en apropiada concentración como nutriente esencial para el desarrollo del ser humano, ii) el vacío terapéutico que se tiene actualmente (pacientes pediátricos que reciben NP sin el aporte necesario de las 13 vitaminas), iii) la experiencia de uso del multivitamínico de interés en una población pediátrica de menor edad (neonatos) que muestra un perfil de seguridad adecuado bajo prescripción y supervisión médica, iv) que todas las GPC recomiendan el aporte de dosis específicas de vitaminas a pacientes pediátricos que requieren NP, y v) que no sería adecuado el uso de multivitamínicos de adultos en pacientes pediátricos porque no cubriría las dosis óptimas requeridas de todas las vitaminas para el niño, y presenta la posibilidad de toxicidad por exceso de vitaminas debido a que contienen altas concentraciones de algunas vitaminas.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de multivitamínico pediátrico endovenoso que contiene 13 vitaminas para pacientes de 1 año a menores de 12 años que reciben NP, como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. La vigencia del presente dictamen es de un año, según lo establecido en el Anexo N° 1 y la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 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.
- Baker, Robert, Susan Baker, Jessica Briggs, y Georgina Bojczuk. 2020. «Parenteral nutrition in infants and children -UpToDate». 2020. https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/parenteral-nutrition-in-infants-and-children?search=parenteral%20nutrition&source=search_result&selectedTitle=4~149&usage_type=default&display_rank=3.
- Boos, J., H. Pollmann, y H. C. Dominick. 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): 113-19. <https://doi.org/10.3109/08880018909034277>.
- Braga, M., O. Ljungqvist, P. Soeters, K. Fearon, A. Weimann, F. Bozzetti, y ESPEN. 2009. «ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Surgery». *Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland)* 28 (4): 378-86. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2009.04.002>.
- Bronsky. 2018. «ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Vitamins». https://www.espen.org/files/ESPEN-Guidelines/Pediatrics/ESPGHAN_ESPEN_ESPR_CSPEN-guidelines-on-pediatric-parenteral-nutrition-Vitamins.pdf.
- CENETEC. 2008. «Nutrición parenteral en pediatría». <http://www.cenetec-difusion.com/CMGPC/SS-121-08/ER.pdf>.
- Chacham, Swathi, Rachna Pasi, Madhuradhar Chegondi, Najeeb Ahmad, y Shanti Bhusan Mohanty. 2019. «Metabolic Bone Disease In Premature Neonates- An Unmet Challenge». *Journal of Clinical Research in Pediatric Endocrinology*, noviembre. <https://doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.0091>.
- Chai, Changhong, Xiuhua Wang, y Chunlei Hou. 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, Jemma S., Stefan P. Zalewski, y Nicholas D. Embleton. 2016. «Nutrition in the Preterm Infant: What's New?» *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 19 (3): 220-25.
- Conislla Huaman, Ingrid Karol. 2018. «PRINCIPALES INDICACIONES DEL USO DE LA NUTRICIÓN PARENTERAL EN LAS CLÍNICAS Y HOSPITALES REALIZADAS EN LA CENTRAL DE MEZCLAS MEDICAL NUTRICIÓN, ENERO - JUNIO. LIMA, 2017.» *Universidad Privada Norbert Wiener*, noviembre. <http://repositorio.uwiener.edu.pe/handle/123456789/2560>.
- EsSalud. 2021. «Petitorio Farmacológico de EsSalud». 2021. http://www.essalud.gob.pe/ietsi/eval_prod_farm_otros_normatv.html.

- Fusch, C., K. Bauer, H. J. Böhles, F. Jochum, B. Koletzko, M. Krawinkel, K. Krohn, y S. Mühlebach. 2009. «Neonatology/Paediatrics – Guidelines on Parenteral Nutrition, Chapter 13». *GMS German Medical Science* 7 (noviembre). <https://doi.org/10.3205/000074>.
- Gomez-Pomar, Enrique, Emily Hatfield, Karen Garlitz, Philip M. Westgate, y Henrietta S. Bada. 2018. «Vitamin E in the Preterm Infant: A Forgotten Cause of Hemolytic Anemia». *American Journal of Perinatology* 35 (3): 305-10. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607283>.
- Greene, H. L., K. M. Hambidge, R. Schanler, y R. C. Tsang. 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): 1324-42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/48.5.1324>.
- Hascoët, J.-M., J.-C. Picaud, A. Lapillonne, C. Boithias-Guerot, P. Bolot, E. Saliba, y 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): 902-5. <https://doi.org/10.1016/j.arcped.2017.06.017>.
- Johnson, Larry. 2020a. «Exceso de vitamina A - Trastornos nutricionales - Manual MSD versión para público general». 2020. <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-nutricionales/vitaminas/exceso-de-vitamina-a>.
- Johnson, Larry. 2020b. «Exceso de vitamina B6 - Trastornos nutricionales». Manual MSD versión para público general. 2020. <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-nutricionales/vitaminas/exceso-de-vitamina-b6>.
- Kang-Yoon, S. A., A. Kirksey, G. P. Giacoia, y K. D. West. 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): 932-42. <https://doi.org/10.1093/ajcn/62.5.932>.
- Manzano, Santiago, Belen Rodriguez, Esmeralda Nuñez, Raquel Escrig, y Lourdes Cabrera. 2019. «INFORME TÉCNICO SOBRE CASOS GRAVES DE HIPERCALCEMIA POR SOBREDOSIFICACION EN PEDIATRIA». https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/informe_cm_notavitamina_d_completo_0.pdf.
- Martínez Costa, Cecilia, y Consuelo Pedrón Giner. 2017. «Requerimientos en nutrición parenteral pediátrica». *Nutrición Hospitalaria* 34 (3). <https://doi.org/10.20960/nh.1376>.
- MINSA. 2018. «Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales Para el Sector Salud N° 1361-2018/MINSA». Lima, Perú.
- Obeid, Rima, y Wolfgang Herrmann. 2005. «Homocysteine, Folic Acid and Vitamin B12 in Relation to Pre- and Postnatal Health Aspects». *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 43 (10): 1052-57. <https://doi.org/10.1515/CCLM.2005.184>.

- Oguz, Serife Suna, Ebru Ergenekon, Leyla Tümer, Esin Koç, Ozden Turan, Esra Onal, Canan Türkyilmaz, y Yıldız Atalay. 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): 843-45. <https://doi.org/10.1515/jpem.2011.318>.
- Onwuneme, Chike, Fidelma Martin, Roberta McCarthy, Aoife Carroll, Ricardo Segurado, John Murphy, Anne Twomey, et al. 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>.
- Pedron Giner, Consuelo, Margarita Cuervas-Mons Vendrell, Rafael Galera Martínez, Lilianne Gómez López, Pilar Gomis Muñoz, Iñaki Irastorza Terradillos, Cecilia Martínez Costa, José Manuel Moreno Villares, Cleofé Pérez-Portabella Maristany, M.^a Teresa Pozas del Río, et al. 2017. «Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica». *Nutrición Hospitalaria* 34 (3): 745. <https://doi.org/10.20960/nh.1116>.
- Pedron Giner, Consuelo, Margarita Cuervas-Mons Vendrell, Rafael Galera Martínez, Lilianne Gómez López, Pilar Gomis Muñoz, Iñaki Irastorza Terradillos, Cecilia Martínez Costa, José Manuel Moreno Villares, Cleofé Pérez-Portabella Maristany, M.^a Teresa Pozas Del Río, et al. 2017. «Pediatric parenteral nutrition: clinical practice guidelines from the Spanish Society of Parenteral and Enteral Nutrition (SENPE), the Spanish Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (SEGHNP) and the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH)». *Nutricion Hospitalaria* 34 (3): 745-58. <https://doi.org/10.20960/nh.1116>.
- Torsvik, Ingrid Kristin, Per Magne Ueland, Trond Markestad, Øivind Midttun, y Anne-Lise Bjørke Monsen. 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 (diciembre): 218. <https://doi.org/10.1186/s12887-015-0533-2>.
- Vanek, Vincent W., Peggy Borum, Alan Buchman, Theresa A. Fessler, Lyn Howard, Khursheed Jeejeebhoy, Marty Kochevar, et al. 2012. «A.S.P.E.N. Position Paper: Recommendations for Changes in Commercially Available Parenteral Multivitamin and Multi-Trace Element Products». *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 27 (4): 440-91. <https://doi.org/10.1177/0884533612446706>.
- Vobecky, J. S., J. Vobecky, D. Shapcott, y R. Blanchard. 1976. «Vitamin E and C Levels in Infants during the First Year of Life». *The American Journal of Clinical Nutrition* 29 (7): 766-71. <https://doi.org/10.1093/ajcn/29.7.766>.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir Multivitamínicos pediátrico endovenoso que contine 13 vitaminas para la NP, 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 (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

| | |
|---|---|
| Diagnóstico/ condición de salud | Paciente pediátrico que recibe NP. |
| Grupo etario | Niños de 1 año a menores de 12 años. |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente | Lo que dure la nutrición parenteral. |
| Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento† | Recibe nutrición parenteral. |
| Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento‡ con el Anexo N° 07 | <ul style="list-style-type: none"> - Determinación del peso, talla y perímetro cefálico. - Evaluación del estado nutricional, según la tabla de la OMS. - Dosaje de hemoglobina. - Evaluación clínica del paciente. |
| Criterios para la suspensión del medicamento | 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 médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de pediatría.

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

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Búsqueda en PubMed

| Base de datos | PubMed Fecha de búsqueda: 11 de noviembre de 2021 | Resultado |
|---------------|--|-----------|
| Estrategia | #1 (Parenteral Nutrition[Mesh] OR Parenteral[tiab] OR Intravenous Feed*[tiab] OR Intravenous Nutrit*[tiab]) AND (Vitamins[Mesh] OR Multivitamin*[tiab] OR Multi Vitamin*[tiab]) AND (Infant[Mesh] OR Infant*[tiab] OR Babies[tiab] OR Baby[tiab] OR Child[Mesh] OR Child*[tiab] OR Pediatric*[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[tij])) | 28 |

Tabla 2. Búsqueda en Cochrane Library

| Base de datos | Cochrane Library Fecha de búsqueda: 11 de noviembre de 2021 | Resultado | |
|---------------|--|---|--------|
| Estrategia | #1 | MeSH descriptor: [Parenteral Nutrition] explode all trees | 1686 |
| | #2 | Parenteral:ti,ab,kw | 10669 |
| | #3 | (Intravenous NEAR/3 Feed*):ti,ab,kw | 198 |
| | #4 | (Intravenous NEAR/3 Nutrit*):ti,ab,kw | 269 |
| | #5 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 | 10840 |
| | #6 | MeSH descriptor: [Vitamins] explode all trees | 4912 |
| | #7 | Multivitamin*:ti,ab,kw | 1476 |
| | #8 | (Multi NEAR/1 Vitamin*):ti,ab,kw | 134 |
| | #9 | #6 OR #7 OR #8 | 6007 |
| | #10 | MeSH descriptor: [Infant] explode all trees | 33690 |
| | #11 | Infant*:ti,ab,kw | 65133 |
| | #12 | Babies:ti,ab,kw | 5218 |
| | #13 | Baby:ti,ab,kw | 5610 |
| | #14 | MeSH descriptor: [Child] explode all trees | 58991 |
| | #15 | Child*:ti,ab,kw | 169685 |
| | #16 | Pediatric*:ti,ab,kw | 31996 |
| | #17 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 | 208959 |
| | #18 | #5 AND #9 AND #17 | 25 |

Tabla 3. Búsqueda en LILACS

| Base de datos | LILACS Fecha de búsqueda: 11 de noviembre de 2021 | | Resultado |
|----------------------|--|---|------------------|
| Estrategia | #1 | (MH Parenteral Nutrition OR Parenteral OR ((Intravenous OR Intravenos\$) AND (Feed\$ OR Aliment\$ OR Nutrit\$))) AND (MH Vitamins OR Multivitamin\$ OR Multi-Vitamin\$) AND (MH Infant OR Infant\$ OR Babies OR Baby OR MH Child OR Child\$ OR Pediatric\$ OR Niño\$ OR Criança\$ OR Menin\$) [Words] | 6 |