



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 058-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019

EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE OLIGOELEMENTOS  
PEDIÁTRICOS ENDOVENOSOS QUE APORTEN ZINC, COBRE,  
IODO, MANGANESO Y SELENIO A RECIEN NACIDOS O LACTANTES  
QUE RECIBEN NUTRICIÓN PARENTERAL



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, 2019*



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

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Andrea Mercedes Rivera Santillan – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.



## REVISOR CLÍNICO

- Marisol Olga Ramírez Linares - Médica Pediatra, Hospital Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.
- Rossana Ivonne Bautista Guevara - Médica Neonatóloga, Hospital Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento evaluado






## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – ESSALUD.

## CITACIÓN

IETSI- ESSALUD. Eficacia y seguridad del uso de oligoelementos pediátricos endovenosos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio a recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 058-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.

## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS



AMA	Del inglés, <i>American Medical Association</i>
ASPEN	Del inglés, <i>American Society for Parenteral and Enteral Nutrition</i>
CADTH	Del inglés, <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CPENA	Del inglés, <i>Canadian Parenteral Enteral Nutrition</i>
CSPEN	Sociedad China Para la Nutrición Enteral y Parenteral
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos y Drogas
ECA	Ensayos clínicos aleatorizados
EMA	Del inglés, <i>European Medicines Agency</i>
ESPEN	Siglas en inglés de Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo
ESPGHAN	Del inglés, <i>The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition</i>
ESPR	Sociedad europea de radiología pediátrica
FDA	Del inglés, <i>Food and Drug Administration</i>
GPC	Guía de práctica clínica
NAG	Del inglés, <i>The Nutrition Advisory Group</i>
NGC	Del inglés, <i>National Guideline Clearinghouse</i>
NICE	Del inglés, <i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NP	Nutrición parenteral
OMS	Organización mundial de la salud
RS	Revisiones sistemáticas
SEFH	Sociedad española de Farmacia Hospitalaria
SEGHNP	Sociedad española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
SENPE	Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo
SMC	Del inglés, <i>Scottish Medicines Consortium</i> Siglas en inglés de Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones
UNICEF	Unidas para la Infancia

## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO.....</b>	<b>5</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
A. ANTECEDENTES.....	10
B. ASPECTOS GENERALES.....	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS:.....	16
<b>III. METODOLOGÍA.....</b>	<b>17</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	17
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	18
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS.....	18
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>19</b>
A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA.....	20
B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	22
i. Guías de práctica clínica.....	22
ii. Revisiones sistemáticas o meta-análisis.....	32
iii. Ensayos clínicos.....	34
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>44</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>46</b>
<b>IX. ANEXO N° 1.....</b>	<b>51</b>
ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	51
<b>X. MATERIAL SUPLEMENTARIO.....</b>	<b>53</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD nacen aproximadamente 7 mil niños anualmente, de los cuales el 10 % requiere de una atención especial en la unidad de cuidados intensivos neonatales y donde también el 2.5 % son bebés prematuros que nacen con pesos menores de 1500 gramos y que requieren cuidados extremos como el de recibir soporte nutricional vía parenteral.
- La nutrición parenteral (NP) es una técnica de soporte vital y nutricional artificial, en la que los nutrientes se administran por vía endovenosa para cubrir las necesidades energéticas y mantener un estado nutricional adecuado en aquellos pacientes donde la vía enteral es insuficiente, inadecuada o está contraindicada. Existen diversas circunstancias o condiciones clínicas que hacen que un niño no pueda alimentarse de manera normal (vía oral) y deba recibir, vía parenteral, el soporte nutricional que necesita.
- Los elementos claves de una óptima nutrición, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), están conformados por los macro y micronutrientes, estos últimos representados por las vitaminas, minerales y oligoelementos. Los oligoelementos son componentes químicos conformados principalmente por zinc, cobre, iodo, selenio, manganeso, entre otros, y que cumplen diversas funciones dentro del organismo entre las que destacan su participación en diversos sistemas enzimáticos.
- Actualmente, en EsSalud no se cuenta con soluciones de administración endovenosa que aporten oligoelementos en la NP para pacientes pediátricos. De este modo, los especialistas manifiestan la necesidad de contar con un suplemento nutricional que brinde estos elementos de acuerdo a las necesidades de cada paciente, y que, además, éste sea específicamente de uso pediátrico.
- El presente dictamen preliminar expone la evaluación de la eficacia y seguridad del uso de oligoelementos pediátricos endovenosos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio a recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral. Los desenlaces de interés incluyen: menor estancia hospitalaria, síntomas cutáneos, síntomas neurológicos, sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos.
- La búsqueda bibliográfica se centró tanto en estudios que evaluaban los oligoelementos, de manera conjunta, comparados con la mejor terapia de soporte nutricional, así como estudios de cada uno de los oligoelementos, individualmente, de acuerdo a la pregunta PICO de interés. La evidencia



considerada en el presente dictamen incluye cuatro guías de práctica clínica (GPC) desarrolladas por ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN de Europa (Domellöf et al., 2018), SENPE/SEGHP/SEFH de España (Pedrón Giner et al., 2017), la Sociedad Alemana de Medicina Nutricional (Koletzko et al., 2009) y la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral de Estados Unidos (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002); dos revisiones sistemáticas (RS) que responden parcialmente la pregunta PICO Wlsh et al., 2009 y Freitas et al., 2014; y, dos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que también responden parcialmente a la pregunta PICO desarrollados por Lockitch et al., 1983 y Fok et al., 2001.

- Con respecto a las GPC, las cuatro guías incluidas en el presente dictamen recomiendan el aporte de oligoelementos a la NP pediátrica. Estas recomendaciones sugieren las concentraciones adecuadas requeridas para cada niño según peso al nacer y edad gestacional al momento del nacimiento, presentando así tablas comparativas de los requerimientos nutricionales de oligoelementos para neonatos nacidos a pretérmino (<35 semanas de gestación, de 0-28 días de nacido), neonatos a término (>35 semanas de gestación, 0-28 días de nacido) y lactantes (>28 días de nacido). En términos generales, y a diferencia de las concentraciones requeridas para los adultos, se muestra que para el caso de recién nacidos (pretérmino) el requerimiento de zinc (400 µg/kg/día) es mayor que para niños a término (250 µg/kg/día) y que para adultos (50 µg/kg/día), mientras que los valores de cobre (20 µg/kg/día), selenio (2-3 µg/kg/día) y yodo (1 µg/kg/día) se mantienen constantes para todas las etapas de vida, a excepción de la GPC de ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN (Domellöf et al., 2018), que recomienda 40 µg/kg/día de cobre, 7 µg/kg/día de selenio y 1 a 10 µg/kg/día de yodo para recién nacidos a pretérmino. En relación al manganeso, las GPC recomiendan que el valor de 1 µg/kg/día como aporte a la NP para todas las etapas, y que especialmente para los recién nacidos no debe sobrepasar éstos límites, a excepción para pacientes adultos donde ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN y Sociedad Alemana de Medicina Nutricional (Koletzko et al. 2009) recomiendan un máximo tolerado de manganeso de 50 µg/kg/día, esto justificado por la madurez del sistema excretor del paciente adulto. Estas GPC utilizan como parte de su evidencia la RS y ECA incluidos en el presente dictamen.

- Con respecto a las RS, ambas responden parcialmente a la pregunta PICO debido a que una, desarrollada por Wlsh et al., 2009, realiza el análisis de la suplementación de yodo para la prevención de la mortalidad y desenlaces en neonatos pretérmino. Y la segunda RS, desarrollada por Freitas et al., 2014, evalúa la deficiencia de selenio y los efectos de la suplementación en recién nacidos pretérmino. La RS de Wlsh et al., 2009 identifica dos ECA (Williams et al., 2017 y Rogahn et al., 2000), que evalúan dos concentraciones diferentes de



iodo, una concentración básica y una adicional por encima de la basal; no encontrando diferencias estadísticamente significativas con respecto a los desenlaces de incidencia de mortalidad antes del alta hospitalaria (RR: 1.01; IC 95 %: 0.72-1.42), ni para desarrollo neuronal (MD<sup>1</sup>: -0.3; IC 95 %: -2.44-1.84), en cuanto a morbilidad respiratoria se encontró una pequeña incidencia de neumotórax de RR: 0.5 (IC 95 %: 0.31-0.80). Si bien no es posible tener una comparación frente a la no suplementación, se considera que la intervención temprana con suplemento de yodo a una concentración básica previene la mortalidad en neonatos según lo reportado en el ECA publicado por Rogahn et al., 2000.

- En relación a la RS de Freitas et al., 2014, éste identificó 18 artículos que analizan las concentraciones de selenio en neonatos nacidos a pretérmino de los cuales seis son ECA (Huston et al., 1991; Daniels et al. 1996; Bogye et al., 1998; Bogye et al., 1998; Darlow et al., 2000; Winterbourn et al., 2000). Se observó que por cada disminución de 0.1  $\mu\text{mol/l}$  de selenio plasmático existe un incremento de 28 % en el número de días que recibe oxígeno (IC 95 % 0.5-64;  $p=0.06$ ) y que el promedio de los niveles de selenio en plasma fue menor en niños pretérmino con enfermedad pulmonar crónica ( $p<0.001$ ), además luego de la primera semana los recién nacidos con menor suplementación con selenio tuvieron un episodio de sepsis ( $p<0.038$ ); estos hallazgos muestran cierta relación de beneficio del aporte suplementario de selenio, en términos de menor tiempo dependencia de oxígeno y número de infecciones.
- Por lo tanto, los hallazgos reportados por ambas RS, sobre el aporte suplementario de yodo y selenio nos sirven como punto de partida para poder evidenciar los beneficios de estos oligoelementos en el desarrollo de niños pretérmino. Si bien no fue posible evaluar la mejora de la calidad de vida y los efectos adversos, sí se observó una asociación con la disminución de la mortalidad por la intervención temprana con yodo, y con los días de dependencia de oxígeno y número de infecciones para el caso del selenio.
- Con respecto a los ECA, ambos ensayos responden parcialmente a la pregunta PICO del presente dictamen, debido a que evalúan uno o dos de los oligoelementos de interés para esta revisión. El ECA desarrollado por Lockitch et al., 1983, evalúa el aporte de diferentes concentraciones de zinc y cobre a la NP de neonatos, considerando las concentraciones de 40, 100, 200 y 400 para el caso del zinc y de 20 y 40  $\mu\text{g/kg/día}$  para el caso del cobre. Este estudio brinda información relevante utilizada por la mayoría de las GPC hasta la actualidad y representa uno de los pocos ensayos clínicos que evalúa los aportes de zinc y cobre, comparándolo con la no suplementación. Este estudio presenta



<sup>1</sup> MD: Mean Difference.

limitaciones como tamaño de muestra y tiempo de seguimiento bastante cortos, no obstante, el cegamiento en la intervención, los investigadores y los analistas de laboratorio brindan cierta fortaleza a los resultados. El estudio describe valores basales en sangre de neonatos de cobre y zinc para pacientes nacidos pretérmino y las concentraciones óptimas requeridas en la NP a fin de mantener estos valores constantes en sangre.

- Por otro lado, el ECA de Fok et al., 2001, evalúa dos concentraciones de manganeso en el aporte nutricional de la NP de neonatos, ambas concentraciones (1  $\mu\text{mol/kg/día}$  y 0.0182  $\mu\text{mol/kg/día}$ ) están dadas en dos soluciones comerciales de oligoelementos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para los desenlaces clínicos como mortalidad, enfermedad pulmonar crónica, y retinopatía entre el aporte nutricional de ambas concentraciones. No obstante, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa relacionada a la presencia de colestasis (bilirrubina en suero  $>50$  mmol/L) y altas concentraciones de manganeso en sangre ( $p=0.037$ ) para el grupo con mayor concentración de manganeso en la NP. Este ECA no evaluó desenlaces de tipo neurológico asociados a exceso o toxicidad de manganeso, esto probablemente al corto periodo de seguimiento y a la necesidad de que para ello se debe realizar otro tipo de intervenciones más invasivas y que serían críticas para este tipo de pacientes. Es importante recalcar también que el exceso de manganeso, incluso con depósitos en ganglios basales o sistema nervioso central, no siempre se asocia a aumentos de los niveles sanguíneos de manganeso (Aschner et al., 2015). Por lo tanto, se puede concluir que el aporte de manganeso es importante sin exceder los valores recomendados de 1  $\mu\text{g/kg/día}$ .

- Los estudios evaluados para el presente dictamen, brindan información de manera independiente de cada uno de los oligoelementos de interés (zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio) y su efecto en la NP de neonatos y lactantes. De este modo, tenemos el panorama general que representa brindar oligoelementos en las concentraciones específicas y necesarias para cada paciente pediátrico considerando peso, y edad gestacional al nacimiento para mejorar la actividad enzimática, reducir el tiempo de dependencia de oxígeno, número de infecciones, entre otros. La evidencia mostrada, si bien tienen ciertas limitaciones, presenta evidencia que sirven de base para valorar la importancia del aporte de oligoelementos en la NP. Asimismo, si bien dicha evidencia se basa en el estudio de oligoelementos de manera individual, las recomendaciones nutricionales según las GPC se dan de manera conjunta, es decir, se recomienda la administración de los oligoelementos zinc, cobre, selenio, iodo y manganeso simultáneamente. Estos deben administrarse siguiendo estrictamente las concentraciones recomendadas para cada uno de acuerdo a lo encontrado en los estudios, para disminuir el riesgo de toxicidad o interacción entre éstos





componentes y que afecten de manera perjudicial al paciente pediátrico. En relación a los eventos adversos, estos no fueron descritos en los estudios, no obstante, están relacionados a la toxicidad que representa el exceso en su concentración durante el aporte.

- A la fecha existe en EsSalud una solución comercial de oligoelementos (Addaven: registro sanitario EE04669) recomendada para pacientes adultos y con restricción de uso (según etiqueta) para pacientes de 15 a más kilogramos de peso. Al revisar las concentraciones de oligoelementos de este producto, efectivamente se puede observar que por cada ml de solución se tienen 105 µg de zinc, 10 µg de cobre, 1.66 µg de iodo, 0.485 µg de selenio, 1.98 µg de manganeso, entre otros. Dichas concentraciones van en contra de las recomendaciones para pacientes recién nacidos que requieren 400 µg/kg/día y que para ellos se tendría que administrar más de 1 ml de esta solución, lo que excedería marcadamente el máximo de manganeso necesario (1 µg/kg/día), causando toxicidad en el niño.
- De este modo, a pesar de que la evidencia que respalda la importancia y necesidad de suplementar con oligoelementos durante la NP pediátrica en neonatos y lactantes tengan ciertas limitaciones, los oligoelementos pueden ser considerados como un aporte nutricional vital para pacientes pediátricos en las primeras etapas de vida, considerando de manera imprescindible el uso de las concentraciones específicas, recomendadas y utilizadas a nivel mundial en la NP que se condicen con las mencionadas en la mayoría de GPC y ECA realizados.
- Por lo expuesto, el instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI aprueba el uso de oligoelementos pediátricos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio a recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de oligoelementos pediátricos endovenosos, para el tratamiento de pacientes neonatos y lactantes que reciben nutrición parenteral. Así, la Dra. Marisol Olga Ramírez Linares médica neonatóloga del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de producto Oligoelementos según la siguiente pregunta PICO inicial:

#### **Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati**

<b>Población</b>	Pacientes recién nacidos y niños que reciben nutrición parenteral
<b>Intervención</b>	Oligoelementos pediátrico endovenosos que aporte Zinc, Cobre, Manganeso, Iodo, Selenio y Fluor
<b>Comparador</b>	No hay
<b>Desenlace</b>	Menor morbilidad Menor estancia hospitalaria Aumento de sobrevida global Calidad de vida Estado nutricional óptimo

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO se llevaron reuniones técnicas con las médicas especialistas la Dra. Marisol Olga Ramírez Linares y la Dra. Rossana Bautista Guevara del Hospital Edgardo Rebagliati Martins, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

#### **Pregunta PICO validada con especialistas**

<b>Población</b>	Pacientes recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral
<b>Intervención</b>	Oligoelementos pediátrico endovenosos que aporte Zinc, Cobre, Manganeso, Iodo, Selenio
<b>Comparador</b>	Mejor terapia de soporte nutricional
<b>Desenlace</b>	Menor estancia hospitalaria Síntomas cutáneos Síntomas neurológicos Sobrevida global Calidad de vida Eventos adversos

## B. ASPECTOS GENERALES

La Organización Mundial de la Salud (OMS) y el Fondo Internacional de Emergencia de las Naciones Unidas para la Infancia (UNICEF, por sus siglas en inglés) definen que la buena nutrición es la base de la supervivencia, la salud y el desarrollo infantil; lo que les ofrece mejores condiciones para crecer, aprender, desarrollarse tanto física, cognitiva como socialmente, contribuir con sus comunidades y, asimismo, ser resistente frente a enfermedades y otras crisis en el mundo (UNICEF, 2019; WHO, 2019).

Los componentes claves de una óptima nutrición están compuestos por los macro y micronutrientes (proteínas, lípidos, carbohidratos, agua / vitaminas, minerales y oligoelementos, respectivamente) (WHO, 2019) cada uno de los cuales cumplen funciones de vital importancia que aportan al desarrollo. Existen diversas circunstancias o condiciones clínicas que hacen que un niño no pueda alimentarse de manera normal por la vía oral y deba recibir soporte nutricional por vía enteral<sup>2</sup> o parenteral para tener lo nutrientes que necesita.

La NP es una técnica de soporte vital y nutricional artificial en la que los nutrientes se administran por vía endovenosa para cubrir las necesidades energéticas y mantener en un estado nutricional adecuado a aquellos pacientes en que la vía enteral es insuficiente, inadecuada o está contraindicada; para tal fin se utilizan catéteres endovenosos centrales para su infusión. (Concepción, 2015). Las distintas condiciones se listan en la Tabla 1.

**Tabla 1. Indicaciones de nutrición parenteral**

Indicaciones a corto plazo	
Patologías digestivas	Patologías extradigestivas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intervenciones quirúrgicas                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Resección intestinal, mal rotación o vólvulo intestinales, trasplantes, alteraciones de la pared abdominal (gastroquiasis, onfalocelo), enfermedad de Hirschsprung complicada o extensa.</li> </ul> </li> <li>• Malabsorción intestinal                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Enterostomía proximal, diarrea grave prolongada, fístula enterocutánea, algunas inmunodeficiencias.</li> </ul> </li> <li>• Alteraciones de la motilidad intestinal                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Peritonitis plástica, enteritis por radiación, pseudoobstrucción crónica idiopática.</li> </ul> </li> <li>• Otros                             <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Reposo del tubo digestivo, enterocolitis necrotizante, isquemia intestinal, vómitos incoercibles, sangrado intestinal masivo, enfermedades inflamatorias intestinales, pancreatitis aguda grave, fístula pancreática, vasculitis con grave</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Recién nacidos prematuros</li> <li>• Todo tipo de paciente desnutrido o con riesgo de desnutrición secundaria a cualquier patología.</li> <li>• Displasia broncopulmonar.</li> <li>• Oxigenación con membrana extracorpórea</li> <li>• Perioperatorio en paciente desnutrido grave</li> <li>• Trasplante de órganos y médula ósea.</li> <li>• Pacientes en cuidados intensivos con diversas patologías TCE (fase precoz), politraumatismos, sepsis, cirugía, quemados críticos, fracaso multiorgánico.</li> <li>• Caquexia cardiaca.</li> <li>• Insuficiencia renal grave.</li> <li>• Inestabilidad hemodinámica grave.</li> <li>• Errores innatos del metabolismo (en la primera presentación clínica de la enfermedad y en las subsecuentes descompensaciones).</li> </ul>

<sup>2</sup> Enteral o gastroentérica, usada frecuentemente para la alimentación cuando la deglución no es posible.

afectación digestiva, íleo meconial, mucositis o enteritis grave por quimioterapia, insuficiencia hepática o renal grave.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes oncológicos con mucositis intensa o trombocitopenia grave (plaquetas &lt; 25.000) que contraindique la nutrición enteral.</li> </ul>
<b>Indicaciones a largo plazo</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fracaso intestinal                         <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Pseudoobstrucción crónica idiopática, displasia intestinal, enfermedad por inclusión de microvellosidades, resecciones intestinales amplias: síndrome de intestino corto.</li> </ul> </li> <li>• Atrofias rebeldes de la mucosa intestinal con malabsorción grave persistente.</li> <li>• Enfermedad de Crohn grave o politervenida con afectación del crecimiento.</li> </ul>	

Adaptado de Gomis Muñoz et. al. 2007.

La NP puede ser indicada a todo niño desnutrido o con riesgo de desnutrición secundario a una patología digestiva o extradigestiva, aguda o crónica para dar cobertura a sus necesidades nutricionales con el objetivo de mantener su salud y/o crecimiento, siempre que éstas no logren ser administradas completamente por vía enteral (P. Gomis Muñoz et al., 2007).

La NP fue usada por primera vez en neonatos y niños desde hace 60 años y desde entonces ha ido evolucionando en la formulación de los nutrientes necesarios (Wilmore & Dudrick, 1968). Los pacientes pediátricos que necesitan NP constituyen un grupo heterogéneo, tanto, por la o las enfermedades de base que presentan, así como por su edad, factores todos ellos que determinan las características fisiológicas y los requerimientos necesarios para el óptimo crecimiento. Todo esto influye de manera determinante en la composición y formulación de la NP (Gómez López, 2017).

Los requerimientos nutricionales de los neonatos (0-28 días de edad) nacidos a pretérmino (<35 semanas de gestación) o a término, y lactantes (0- 2 años de edad) son especialmente particulares y están específicamente ligados a la edad, peso al nacer, condición fisiológica, entre otros. Particularmente, los oligoelementos constituyen un componente importante que está tomando mayor importancia en el desarrollo de las guías de práctica clínica en estos últimos años.

Las concentraciones de oligoelementos y otros componentes de las formulaciones empleadas en la NP para pacientes pediátricos fueron las mismas que se empleaban en los adultos hasta 1981, posterior a ello, la FDA aprobó las nuevas formulaciones y recomendaciones propuestas por The Nutrition Advisory Group (NAG) del Departamento de Alimentos y Nutrición de la American Medical Association (AMA) a través de la guía de práctica clínica, publicada para el uso de Vitaminas, oligoelementos y otros componentes en pacientes pediátricos. (Greene, Hambidge, Schanler, & Tsang, 1988). El uso de NP en neonatos ha ido en aumento con el paso del tiempo (Moreno Villares, 2005), y se ha hecho necesario describir con mayor detalle el requerimiento nutricional y dosis de cada componente (F.-S. G. Gomis Muñoz, 2002), macro o micronutriente, para la primera etapa de vida bajo distintas condiciones de fondo.

En el 2009, el grupo de trabajo de la sociedad española discutió la importancia y recomendaciones sobre los aportes de macro y micronutrientes necesarios para el paciente pediátrico, basados en las guías clínicas disponibles hasta entonces, así como la calidad de la preparación, la eficiencia y seguridad de las unidades de NP (Schoenenberger Arnaiz & Rodríguez Pozo, 2010).

Los oligoelementos son componentes químicos conformados principalmente por Zinc, Cobre, iodo, Selenio, Manganeso, entre otros y que cumplen diversas funciones entre las que destacan su participación en sistemas enzimáticos dentro del organismo (NCBI, 1989). Las diferencias de las concentraciones nutricionales requeridas para cada etapa o condición de la vida son marcadamente importantes (Bolisetty, Osborn, Sinn, Lui, & Australasian Neonatal Parenteral Nutrition Consensus Group, 2014), por lo que diversas asociaciones y organismos pertinentes han elaborado tablas de requerimientos específicos recomendados para neonatos pretérminos, neonatos a término, infantes y adultos, de utilidad en la nutrición parenteral (Wong, 2012).

### Zinc

Es un micronutriente esencial que sirve como cofactor para más de 70 enzimas diferentes, incluidas la anhidrasa carbónica, la fosfatasa alcalina, la deshidrogenasa láctica, y tanto el ARN como el ADN. El zinc reside en músculos, huesos, piel, riñones, hígado, páncreas, retina, próstata y particularmente en los glóbulos rojos y blancos. Así mismo la toxicidad por zinc puede causar náuseas, vómitos, dolor epigástrico, calambres abdominales y diarrea con sangre. La ingestión crónica excesiva de zinc puede provocar deficiencia de cobre y se cree que está asociada con la captura de cobre en la metalotioneína de los eritrocitos (Jeejeebhoy, 2009). No obstante, el suministro de zinc durante la NP previene el desarrollo de: paraqueratosis, hipogeusia, anorexia, disosmia, geofagia, hipogonadismo, retraso del crecimiento y hepatoesplenomegalia (Finch, 2015). Dado que el zinc es una parte integral de los factores de transcripción, su requerimiento aumenta durante el crecimiento de órganos y tejidos, esto es especialmente evidente durante el embarazo, la infancia y la pubertad. Pacientes con desnutrición, síndrome de malabsorción, están en riesgo de deficiencia de zinc, además las pérdidas de Zinc por yeyunostomía pueden ser tan altas como 200 mg/kg/día así como en pacientes post-quirúrgicos, las pérdidas urinarias de zinc pueden agregarse a una deficiencia general de que podría ser de 100 mg/kg/día adicionales (Wong, 2012). Los niveles bajos de zinc se han asociado con infecciones y episodios sépticos como factor predisponente y consecuencia de una infección (Thompson & Fuhrman, 2005).

### Cobre

Es un micronutriente esencial que sirve como cofactor para la ceruloplasmina sérica, una oxidasa necesaria para la formación adecuada de la proteína transportadora de hierro, la transferrina. Las enzimas que contienen cobre realizan una amplia variedad de funciones, incluida la síntesis de neurotransmisores, la formación de colágeno y hueso, antioxidantes y factor V (Shike, 2009). La toxicidad por cobre puede provocar náuseas, vómitos, diarrea y hemólisis con dolor abdominal posterior, ictericia y coma.

Asimismo la acumulación de cobre en el hígado, los riñones y el cerebro puede provocar insuficiencia orgánica (Ala, Walker, Ashkan, Dooley, & Schilsky, 2007). Proporcionar cobre durante la NP ayuda a prevenir el desarrollo de deficiencia como leucopenia, neutropenia, anemia, niveles bajos de ceruloplasmina, formación de transferrina alterada y deficiencia secundaria de hierro (WHO, 1996). La recuperación de cobre en pacientes con yeyunostomía o drenaje biliar exterior puede requerir una mayor provisión de 10 - 15 mg/kg/día de cobre dependiendo de la cantidad de pérdidas estomacales (Wong, 2012).



### Selenio

Es un micronutriente esencial que ayuda en la protección contra el estrés oxidativo, el mantenimiento de la función inmune y la modulación del crecimiento y el desarrollo (Wong, 2012). Se ha observado un aumento de las transaminasas y la creatinina quinasa en pacientes con nutrición parenteral a largo plazo sin suplementos de selenio (Chariot & Bignani, 2003). Los síntomas de toxicidad (selenosis) incluyen náuseas, vómitos, diarrea, fatiga, cabello y uñas quebradizas, y, parestesia, tales síntomas ocurren en el contexto de una ingesta excesiva que puede tardar un tiempo en resolverse (Wong, 2012). A medida que los niveles de selenio en suero disminuyen durante las primeras semanas de vida, la actividad enzimática dependiente de selenio en los tejidos y fluidos corporales, además del nivel de selenio en suero, puede ser una mejor medida del estado de selenio en el período neonatal (A. Loui, Raab, Braetter, Obladen, & de Braetter, 2008). Las consideraciones en la suplementación de selenio en la nutrición parenteral a corto plazo tanto en adultos como en niños siguen siendo evaluadas, para el caso de los bebés se basan generalmente en la composición de la leche materna. Los bebés nacidos antes de las 36 semanas de gestación tienen menores reservas hepáticas y por tanto un mayor requerimiento, asimismo se debe prestar atención al bajo peso del recién nacido (A. Loui et al., 2008).



### Manganeso

Es un micronutriente esencial que sirve como activador enzimático inespecífico de enzimas como polisacárido polimerasa, la arginasa hepática, la colinesterasa y la piruvato carboxilasa. Las enzimas glicosiltransferasas están involucradas en la síntesis de polisacáridos y se cree que son la causa de anomalías esqueléticas en la deficiencia de manganeso (Aschner & Aschner, 2005). Existe un debate sobre si el manganeso necesita ser suplementado en nutrición parenteral, ya que se encuentra ampliamente en la naturaleza y es un contaminante en las soluciones de nutrición parenteral (I. J. Hardy, Gillanders, & Hardy, 2008). La deficiencia de manganeso es rara, pero se asocia con retraso del crecimiento intrauterino y bajo peso al nacer. Los síntomas son náuseas, vómitos, dermatitis, disminución del crecimiento del cabello y las uñas, cambios en el color del cabello, hipocolesterolemia y mineralización ósea irregular (Wong, 2012). El manganeso tiende a concentrarse en los tejidos ricos en mitocondrias como el cerebro, los riñones, el páncreas y el hígado. Por lo tanto, una dosis superior a la recomendada o incluso la dosis recomendada ha dado como resultado la deposición de manganeso en los ganglios basales y el tálamo. Esto puede



manifestarse con síntomas parecidos al Parkinson (Linuma et al., 2003). Las concentraciones de manganeso en glóbulos blancos mononucleares pueden ser un mejor indicador del estado del manganeso en pacientes donde la nutrición parenteral es su única fuente de ingesta de manganeso. Como el tracto biliar es la ruta principal de excreción, se ha cuestionado la suplementación de rutina de manganeso en nutrición parenteral particularmente en pacientes con enfermedad hepática colestática (I. J. Hardy et al., 2008).

### Iodo

El papel principal del yodo es la producción de hormona tiroidea. La hormona tiroidea estimula el metabolismo basal, el consumo de oxígeno, la producción de calor y es necesaria para el desarrollo normal del sistema nervioso y el crecimiento (Wong, 2012). El iodo, en su forma de yoduro se concentra selectivamente en las células tiroideas que contienen 70 a 80 % del yoduro total del cuerpo. Se encuentran concentraciones más pequeñas en los ovarios, la placenta, la piel, así como en las glándulas salivales, gástricas y mamarias. La deficiencia congénita de iodo puede provocar retraso mental, pérdida auditiva y retraso del desarrollo motor grueso en un cuadro clínico conocido como cretinismo (Benton & ILSI Europe a.i.s.b.l, 2008). Por otro lado el exceso de iodo puede causar tiroiditis, bocio, hipotiroidismo o hipertiroidismo (Teng et al., 2006). Los pacientes con insuficiencia renal son propensos a la acumulación de iodo. Los valores de iodo urinario en los neonatos dentro de las primeras seis semanas van disminuyendo gradualmente, los lactantes prematuros alimentados por vía parenteral requieren mayores niveles de iodo que los lactantes a término (Ibrahim et al., 2003).

A la fecha, existen en el mercado suplementos nutricionales que aportan oligoelementos como zinc, cobre, selenio, iodo, manganeso, entre otros, para la nutrición parenteral específicamente para pacientes adultos o pacientes neonatos/pediátricos, cuya diferencia importante son las concentraciones de cada uno de los componentes por cada mililitro de la solución.

En el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD nacen 7 mil niños anualmente, de los cuales el 10 % requiere de una atención en la unidad de cuidados intensivos neonatales y el 2.5 % son bebés prematuros menores de 1500 gramos de peso que requieren cuidados extremos entre ellos recibir NP. La formulación básica de la NP que se ofrece consiste en brindar un aporte nitrogenado (proteínas), aporte calórico (hidratos de carbono), aporte de agua, aporte de electrolitos, vitaminas y minerales, en función de las necesidades particulares de cada niño. Actualmente la NP para neonatos y lactantes no cuenta con un suplemento de oligoelementos pediátricos.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible, acerca de la seguridad y eficacia del uso de oligoelementos pediátricos endovenosos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio, en términos de menor estancia hospitalaria, síntomas cutáneos, síntomas neurológicos,



sobrevida global, calidad de vida y eventos adversos en recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral.

### C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS:

Los oligoelementos son micronutrientes o elementos químicos que en cantidades muy pequeñas resultan indispensables para diversas funciones dentro del organismo. Estos compuestos participan principalmente como catalizadores en sistemas enzimáticos (WHO, 1996). Estos son principalmente zinc, selenio, cobre, yodo y manganeso (NCBI, 1989), importantes para el presente dictamen.

Todos los oligoelementos son potencialmente tóxicos si se consumen a niveles suficientemente altos durante periodos lo suficientemente largos.

Actualmente en el mercado existen diversos productos en solución para infusión intravenosa que contienen diferentes concentraciones de oligoelementos. Como se muestran en la Tabla 2.

**Tabla 2.** Registros sanitarios de los productos comerciales de oligoelementos en el Perú

Registro sanitario	Especificación técnica	Recomendado Paciente pediátrico	En petitorio de EsSalud	Costo unitario en Perú
E23110	Peditrace	Si	No	*
E10679	Tracutil	No	No	NA
E11310	Tracutil	No	No	NA
E15928	Trazel	No	No	NA
E17495	Ritraz	No	No	NA
EE04669	Addaven	No	Si	<b>SI. 9.49</b> (ampolla 10 ml)

(\*) Costo en EEUU \$ 15-17 y Europa 4.2 euros

NA: No Aplica



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de oligoelementos pediátricos endovenosos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio a recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral. La búsqueda se inició revisando la información sobre el uso del medicamento de acuerdo con entidades reguladoras como:

- *Food and Drug Administration (FDA)*
- *European Medicines Agency (EMA)*
- *Dirección General de Medicamentos y Drogas (DIGEMID)*
- *Organización Mundial de la Salud (OMS)*



Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica descritas a continuación:

- *National Guideline Clearinghouse (NGC)*
- *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*
- *Scottish Medicines Consortium (SMC)*



Asimismo, se consultaron las páginas de sociedades especializadas en nutrición sobre todo aquellas relacionadas a nutrición y metabolismo en pediatría:

- *The European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)*
- *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)*
- *Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE)*
- *Canadian Parenteral Enteral Nutrition (CPENA)*

Se empleó además un motor de búsqueda para las bases de datos de PubMed-Medline. La búsqueda se enfocó en guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, identificándose términos en lenguaje simple, así como términos MeSH<sup>3</sup> relacionados a la población de interés, la intervención y el desenlace según la pregunta PICO especificada.

<sup>3</sup> Término MeSH (acrónimo de *Medical Subject Headings*): es el nombre de un amplio vocabulario terminológico controlado para publicaciones de artículos y libros de ciencia.

## B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Describir los términos utilizados para la búsqueda en las diferentes bases de datos consultadas; describirlos de forma general sin conectores booleanos.



Para la búsqueda de información que pueda ser empleada para responder a la pregunta PICO, se emplearon términos MeSH y términos generales de lenguaje libre.

**Población de interés:** neonate (término MeSH), neonate (término general), pediatric (término general), "parenteral nutrition" (término MeSH), parenteral nutrición (término general), parenteral infusión (término MeSH), parenteral infusion (término general).

**Intervención:** "trace element" (término MeSH), trace element (término general), micronutrient (término MeSH), micronutrient (término general).



Adicionalmente, se emplearon los filtros correspondientes a meta-análisis, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos, y guías de práctica clínica en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente sub-sección.

Los artículos producto de esta búsqueda fueron luego elegidos manualmente tal y como se presenta en el flujograma en la sección IV.

## C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

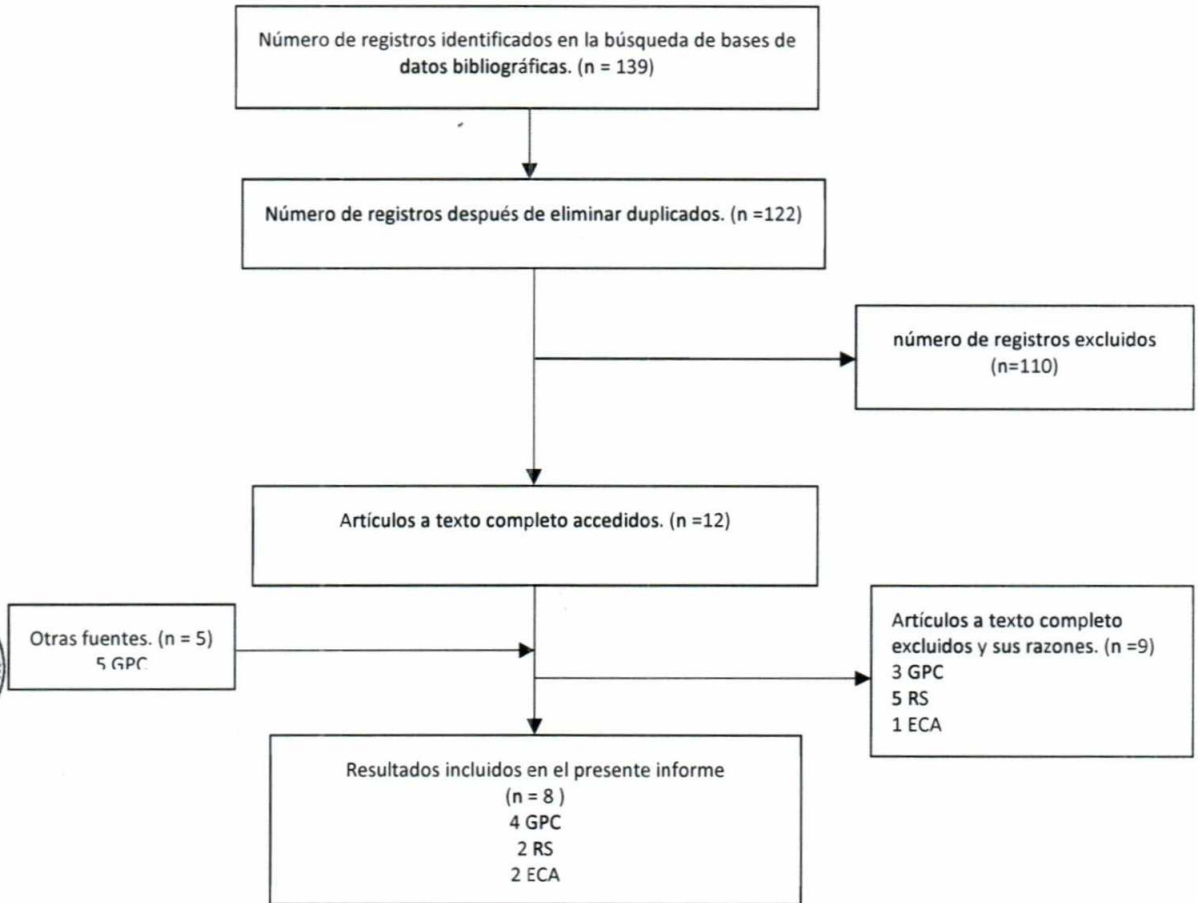


Se eligieron para esta revisión GPC (o similares) sobre el uso de oligoelementos y manganeso en la nutrición parenteral pediátrica, enfatizando en aquellas publicadas más recientemente. Adicionalmente, se incluyeron ETS, RS con o sin metaanálisis y ECA que respondieran directamente a la pregunta PICO de interés (eficacia y seguridad del uso de oligoelementos en la nutrición parenteral en pacientes pediátricos comparados con mejor terapia de soporte nutricional). La búsqueda se enfocó en el aporte de oligoelementos como zinc, selenio, cobre, iodo y manganeso, de manera conjunta o individual, a fin de responder la pregunta PICO validada con los especialistas.

Se excluyeron estudios realizados en modelos no humanos, o en estudios in vitro.

## IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



## A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE BÚSQUEDA

De acuerdo con la pregunta PICO, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia científica relacionada al uso de oligoelementos pediátricos endovenosos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio a recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral. En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad (GPC, ETS, RS, MA y ECA fase III).

### Guías de práctica clínica:

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

- ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN - Guía para la nutrición parenteral en pediatría: Hierro y minerales trazas 2018 (Domellöf et al., 2018).
- SENPE/SEGHN/SEFH - Guía de práctica clínica sobre nutrición parenteral pediátrica 2017 (Pedrón Giner et al., 2017).
- Sociedad Alemana de Medicina Nutricional - Guía de práctica clínica en nutrición parenteral Neonatología/Pediatría 2009 (Fusch et al., 2009).
- Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral - Guía de práctica para el uso de enteral y parenteral nutrición en pacientes adultos y niños 2002 (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002).

#### Publicaciones **NO** incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN) y la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) con el apoyo de la Sociedad Europea de Investigación Pediátrica (ESPR) – Guía de práctica clínica en nutrición parenteral pediátrica 2005 (Berthold Koletzko et al., 2005). Esta GPC se excluyó porque constituye una versión anterior a la publicada recientemente en el 2018, la cual sí es considerada para el presente dictamen.
- Sociedad Americana de Nutrición Clínica – Guía de práctica clínica para el uso de vitaminas, elementos traza, calcio, magnesio y fósforo en infantes y niños que reciben nutrición parenteral total 1988 (Greene et al., 1988). No se incluyó esta GPC debido a que se encuentra una guía más actual que incluye aspectos y recomendaciones de esta guía.
- Sociedad Canadiense de Pediatría, Comisión de Nutrición – guía de práctica clínica sobre necesidades nutricionales y alimentación en infantes prematuros 1995 («Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee,

Canadian Paediatric Society», 1995). No se incluyó esta GPC debido a que no describió el sistema de gradación utilizado para la valoración de las referencias incluidas para sus recomendaciones.

### Revisiones sistemáticas:

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

- Walsh et al., 2009 - Suplementación de Iodo para la prevención de mortalidad y desenlaces neurológicos adversos en neonatos pre términos (Walsh, Brown, & McGuire, 2019).
- Freitas et al., 2014 - Deficiencia de selenio y los efectos de la suplementación en recién nacidos pre término (Freitas, Nogueira, Antonio, Barros-Filho, & Hessel, 2014).

#### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia.

- Burjonrappa et al., 2012 - Rol de los oligoelementos en el soporte de la nutrición parenteral en neonatos con intervención quirúrgica (Burjonrappa & Miller, 2012).
  - Esta revisión fue excluida debido a que se trató de una revisión narrativa y no cumple con la rigurosidad de una búsqueda sistemática.
- Taylor et al., 2017 - Suplementación con zinc en la nutrición parenteral en recién nacidos (Taylor, Jones, & Osborn, 2017). Esta revisión fue excluida porque si bien describe una búsqueda de información sistemática se trata de un documento tipo protocolo que no aporta información utilidad el presente dictamen.
- Darlow et al., 2003 - Suplementos de selenio para prevenir la morbilidad a corto plazo en recién nacidos prematuros (Darlow & Austin, 2003). Esta revisión fue excluida debido a que forma parte de una revisión sistemática más actualizada y cuyo documento sí se incluye como evidencia para de esta revisión.
- Heyland et al., 2005 - Nutrientes antioxidantes: una revisión sistemática de oligoelementos y vitaminas en el paciente crítico (Heyland, Dhaliwal, Suchner, & Berger, 2005). Esta revisión fue excluida debido a que forma parte de una revisión sistemática más actualizada y cuyo documento sí se incluye como evidencia para de esta revisión.
- Hardy et al., 2009 - Manganese in Parenteral Nutrition: Who, When, and Why Should We Supplement? (G. Hardy, 2009). Esta revisión fue excluida debido a que se trató de una revisión simple de la evidencia respecto a manganeso.



## Ensayos clínicos:

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



- Lockitch et al., 1983 - Concentraciones séricas de zinc, cobre, proteínas de unión a retinol, prealbúmina y ceruloplasmina en lactantes que reciben suplementos intravenosos de zinc y cobre (Lockitch, Godolphin, Pendray, Riddell, & Quigley, 1983).
- Fok et al., 2001 - Ingesta de manganeso e ictericia colestática en recién nacidos que reciben nutrición parenteral: un estudio controlado aleatorio (Fok et al., 2001).

### Publicaciones NO incluidas en la evaluación de la evidencia.



- Loui et al., 2010 - Oligoelementos y enzimas antioxidantes en bebés con peso extremadamente bajo al nacer (Andrea Loui, Raab, Maier, Brätter, & Obladen, 2010). Este estudio fue excluido debido a que la intervención fue diferente a la pregunta PICO de interés, donde uno de los desenlaces de interés era la medición de oligoelementos y la intervención era la administración de eritropoyetina.

## B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica



#### **ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN – Guía para la nutrición parenteral en pediatría: Hierro y minerales trazas 2018 (Domellöf et al., 2018)**

Esta GPC fue desarrollada por la Sociedad Europea de Gastroenterología y Hepatología Pediátrica y Nutrición (ESPGHAN), la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), la Sociedad Europea de Radiología Pediátrica (ESPR) y la Sociedad China para la Nutrición Enteral y Parenteral (CSPEN). La información obtenida fue a partir de la base de datos Ovid Medline, esta GPC constituye una versión actualizada de la publicada en el 2005, es por ello que la búsqueda se centró entre los años 2004 a diciembre 2014, paralelamente los expertos realizaron búsquedas independientes utilizando términos más específicos para cada capítulo de la guía. La calidad y los niveles de gradación fueron valorados por la escala GRADE, determinando el grado de evidencia y el nivel de recomendación.

Las escalas utilizadas se resumen en las siguientes tablas:

**Tabla 3. Nivel de evidencia**

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

**Tabla 4. Grado de recomendación**

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

Esta GPC está conformada por cerca de 14 capítulos independientes, entre los cuales el sexto representa al que hace referencia al uso de oligoelementos en la NP pediátrica.

La GPC recomienda, describiendo a cada componente de los oligoelementos, que:

El Zinc debe ser suplementado en la NP a una dosis de 400-500 mg/Kg/día en recién nacidos prematuros, 250 mg/Kg/día en recién nacidos a término a 3 meses, 100 mg/Kg/día para bebés de 3 a 12 meses de edad hasta un máximo de 5 mg/día para suplementación de rutina.

En relación al cobre, recomienda brindarlo a través de la NP a una dosis de 40 mg/Kg/día en recién nacidos prematuros y 20 mg/Kg/día en recién nacidos a término y niños hasta una dosis máxima de 0-5 mg/día para la suplementación de rutina, con un nivel de evidencia de 4 y un grado de recomendación de 0, recomendación fuerte.

El Iodo debería administrarse a través de NP a una dosis de 1-10 mg/Kg/día en prematuros y al menos 1 mg/Kg/día en bebés y niños, con un nivel de evidencia de 4 y un grado de recomendación de 0, recomendación fuerte.

El selenio se debe proporcionar por NP a una dosis de 7 mg/kg/día en prematuros y 2-3 mg/kg/día en bebés y niños hasta una dosis máxima de 100 mg/día para la suplementación de rutina.

En relación al manganeso, se recomienda suministrar a lo largo del plazo de la NP a una dosis no mayor de 1mg/Kg/día (máximo de 50 mg/día). Se recomienda además monitorizar regularmente a los pacientes

Todas estas recomendaciones están valoradas con un nivel de evidencia 4 y grado de recomendación 0, descritas como recomendación fuerte. Describe además la importancia del monitoreo de los niveles séricos de Zinc, cobre, Iodo y selenio y de las condiciones clínicas que hacen que el paciente pueda tener mayores pérdidas o fallas en la excreción de estos micronutrientes que requeriría mayores o menores niveles de aporte, mientras que para el caso del manganeso considerar que si el paciente desarrolla colestasis se deben determinar las concentraciones sanguíneas de Mn y suspender su infusión parenteral.

La GPC también muestra un cuadro comparativo de las distintas concentraciones de oligoelementos requeridos en función de las edades. Ver figura 1

**Figura 1.** Requerimientos de oligoelementos en función de la edad. Obtenido de Domellöf et al., 2018.

Estimated parenteral requirements of iron and trace minerals ( $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{d}$ ).

Mineral	Preterm	0–3 mo	3–12 mo	1–18 y	Max dose
Iron	200–250	50–100	50–100	50–100	5 mg/d
Zinc	400–500	250	100	50	5 mg/d
Copper	40	20	20	20	0,5 mg/d
Iodine	1–10	1	1	1	
Selenium	7	2–3	2–3	2–3	100 $\mu\text{g}/\text{d}$
Manganese	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$	$\leq 1$	50 $\mu\text{g}/\text{d}$
Molybdenum	1	0.25	0.25	0.25	5 $\mu\text{g}/\text{d}$
Chromium	–	–	–	–	5 $\mu\text{g}/\text{d}$

Las recomendaciones de GPC sobre el aporte de oligoelementos en la nutrición parenteral en neonatos y niños se sostiene sobre la base de estudios de tipo cohorte y opinión de expertos, principalmente. Siendo esta guía una versión actualizada a la GPC de Heyland et al., del 2005 ha podido incluir un ECA realizado por Darlow et al., 2000, que aporta evidencia para el uso de selenio en neonatos de bajo peso e infantes. Una de las fortalezas de esta GPC es el uso de un método sistemático de la búsqueda de información para seleccionar y evaluar la evidencia, así para la actualización de la misma. Entre sus limitaciones se encuentra que para la búsqueda general de información se puso un tope de fecha (diciembre 2014), posterior a ellos los expertos para cada capítulo de la GPC realizaron sus búsquedas de manera personal, las que no fueron detalladas en el documento.



## SENPE/SEGHNP/SEFH - Guía de práctica clínica sobre nutrición parenteral pediátrica 2017 (Pedrón Giner et al., 2017)



Esta GPC fue desarrollada por la Sociedad Española de Nutrición Enteral y Parenteral (SENPE), Sociedad Española de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (SEGHNP) y la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH). Consta de una guía principal y ocho suplementos. La búsqueda de la información siguió los criterios del centro de Oxford para la medicina basada en evidencia.

**Tabla 5.** Niveles de evidencia según escala de Oxford

Nivel	Tipo de estudio
1a	Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, con homogeneidad
1b	Ensayo clínico aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.
1c	Práctica clínica ("todos o ninguno") (*)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes, con homogeneidad.
2b	Estudio de cohortes o ensayo clínico aleatorizado de baja calidad (**)
2c	<i>Outcomes research</i> (***), estudios ecológicos
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles, con homogeneidad
3b	Estudio de casos y controles.
4	Serie de casos o estudios de cohortes y de casos y controles de baja calidad (****)
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, bench research <sup>4</sup> o first principles (*****)
	(*) Cuando todos los pacientes mueren antes de que un determinado tratamiento esté disponible, y con él algunos pacientes sobreviven, o bien cuando algunos pacientes morían antes de su disponibilidad, y con él no muere ninguno. (**) Por ejemplo, con seguimiento inferior al 80%. (***) El término <i>outcomes research</i> hace referencia a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben. (****) Estudio de cohortes: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas y/o sin seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y eventos (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas. (*****) El término first principles hace referencia a la adopción de determinada práctica clínica basada en principios fisiopatológicos

Modificada de Primo et al. 2003(Primo J., 2003)

Esta GPC recomienda el aporte de oligoelementos a la NP pediátrica, siguiendo un esquema de dosis para cada caso en particular y que está en función del peso y de la edad del niño. Las recomendaciones de las dosis se muestran en la siguiente figura:

<sup>4</sup> Bench research: Investigación básica realizada dentro del laboratorio.

**Figura 2.** Aporte de oligoelementos en la nutrición parenteral. (Pedrón Giner et al., 2017)

Elemento	RNPT mcg/kg/d	RNT - 1 año mcg/kg/d	Resto edades mcg/kg/d
Fe	200	50-100	50-100
Zn	450-500	< 3 meses: 250 > 3 meses: 50	50 (máx. 5.000 mcg/d)
Cu	20	20	20 (máx. 300 mcg/d)
Se	2-3	1-3	2 (máx. 30 mcg/d)
Cr	0-6 meses: 0,0006 7-12 meses: 0,012		1-3 años: 0,22 4-8 años: 0,3 9-13 años: 0,5 chicos; 0,4 chicas 14-18 años: 0,7 chicos; 0,48 chicas
Mn	1	1	1 (máx. 50 mcg/d)
Mo	1	0,25	0,25 (máx. 5 mcg/d)
I	1	1	1 (máx. 50 mcg/d)

RNPT: RN pretérmino; RNT: RN a término.

Los autores recomiendan el uso de soluciones de oligoelementos específicos para pediatría en la NP, así como el aporte diario de vitaminas y oligoelementos, ambas recomendaciones calificadas como de grado 5 las cuales se encuentran en los suplementos "Componentes de las mezclas de NP para pediatría" y "Preparación de las nutriciones parenterales pediátricas" respectivamente, elaborados por Gomis et al.

Se recomienda también que, el uso de oligoelementos en la NP debe calcularse en función de la edad, tamaño corporal, estado de hidratación, factores ambientales y enfermedad subyacente. Ésta recomendación se ubica en el suplemento "Requerimientos en nutrición parenteral pediátrica" elaborado por Costa et al., la cual se describe en términos generales y no se menciona el grado de evidencia.

Los autores resaltan la importancia del uso de soluciones de oligoelementos específicos para pacientes pediátricos en la NP, y en casos de NP a largo plazo es preciso evitar el exceso de manganeso o cromo, así como tener precaución con dosis elevadas de manganeso, las cuales pueden provocar toxicidad hepática y del sistema nervioso central limitando su uso en casos de colestasis.

El desarrollo de las recomendaciones de la sección referente a oligoelementos en la NP para pediatría desarrollados en esta GPC y sus suplementos, utilizan como evidencia de soporte los consensos ASPEN 2012 y otras GPC realizadas por la ESPGHAN en el 2000 y 2007. Una de las fortalezas de esta GPC, en términos generales, es que usa un método sistemático de búsqueda y define desde el inicio la gradación a usar en la evidencia utilizada, no obstante, no cuenta con una revisión externa previa a la publicación. Por otro lado, queda clara la posición de los autores frente a la recomendación de uso de oligoelementos en la NP pediátrica siendo bastante específicos en su uso y describen además las condiciones de salud a tener en cuenta

durante su uso. Así también, se menciona la marca de un producto comercial de oligoelementos de uso específico para pediatría, no obstante, los autores mencionan que no existe relación o conflictos de interés alguno con la compañía fabricante.



**Sociedad Alemana de Medicina Nutricional – Guía de práctica clínica en nutrición parenteral Neonatología/Pediatría 2009 (B. Koletzko, Jauch, Verwied-Jorky, Krohn, & Mittal, 2009)**

Esta GPC fue desarrollada por la Sociedad Alemana de Medicina Nutricional, preparada en colaboración con 9 sociedades médicas (i) la Sociedad Alemana de Anestesiología y Medicina Intensiva, (ii) la Sociedad Alemana de Cirugía, (iii) la Sociedad Alemana de Pediatría, (iv) la Sociedad Alemana de Medicina Interna, (v) la Sociedad Alemana de Medicina Intensiva Interna y Emergencia, (vi) la Sociedad Alemana de Enfermedades Digestivas y Metabólicas, (vii) la Sociedad Alemana de Diabetes, (viii) la Alianza Interdisciplinaria para la Medicina Intensiva y de Emergencia, y (ix) la Sociedad de Gastroenterología Pediátrica y Nutrición.



La búsqueda de la información se llevó a cabo por grupos de trabajo a través de búsquedas sistemáticas. Fueron consideradas algunas publicaciones relevantes presentadas antes de 1990, el nivel de gradación de la evidencia fue realizado por al menos dos miembros del grupo de trabajo independientemente uno del otro, según las pautas proporcionadas por AWMF y AQuMed / AEZQ, ver Tabla 6.

**Tabla 6.** Niveles de evidencia según las pautas proporcionadas por AWMF y AQuMed / AEZQ

Categoría	Grado de adecuación	La explicación es justificada por:
A	Ia, Ib	Literatura convincente de alta calidad que contiene al menos un estudio aleatorizado (recomendado sin reservas)
B	IIa, IIb, III	Estudios no aleatorios bien realizados (recomendado)
C	IV	Informes y opiniones de grupos de expertos y / o experiencia clínica de autoridades reconocidas. indica una falta de estudios clínicos directamente aplicables de buena calidad (recomendado con reservas)

Adaptada de Koletzko et al., 2009

Esta GPC contiene 19 capítulos de los cuales los correspondientes a métodos y oligoelementos en neonatología corresponden a los números 1 y 13 respectivamente.

Esta GPC en su capítulo 13 “Nutrición parenteral en Neonatología/pediatría” recomienda comenzar la suplementación con oligoelementos para que coincida con un aumento en el peso corporal (quinto día de vida), con un nivel de gradación de la evidencia de C.



Recomienda también, que los oligoelementos deben complementarse en una NP a largo plazo, la evidencia fue valorada como C.

La deficiencia de zinc debe excluirse en lactantes y niños con desarrollo poco claro y deficiente (especialmente crecimiento lineal) y / o eflorescencias de la piel (generalmente en las regiones distales, partes del cuerpo con carga mecánica o en la región del pañal) o diarrea, ello con un grado de evidencia de II.

Asimismo, los autores describen que los requisitos de oligoelementos en los bebés prematuros y los recién nacidos, así como en los niños, no se han sometido a pruebas exhaustivas (grado de evidencia calificado como IV). Por otro lado, se menciona que suplemento parenteral de elementos traza, que cumpla con las recomendaciones actuales de ingesta, no está disponible en el mercado alemán (grado de evidencia valorado como II), y finalmente, que, el momento óptimo para comenzar con la suplementación de oligoelementos en bebés prematuros <1500 g de peso al nacer no está claro

Asimismo, se describe el requerimiento diferencial (a los adultos) de oligoelementos para neonatos y niños, como un estimado diario. Ver figuras 3 y 4. Para el caso del zinc mientras que un adulto requiere 2500 – 4000 ug/ diarios y un neonato pretérmino con un peso <1500g podría requerir de 400 a 600 ug/día. En este sentido y comparando cada uno de los oligoelementos presentes se observan claras diferencias de requerimientos.

**Tabla 7.** Requerimientos diarios de oligoelementos en pacientes pediátricos. Extraído de Koletzko et al., 2009.

Elemento	Bebes (ug/kg peso por día)		Niños (ug/kg peso por día) o [máximo ug/día]	
	Pre término	A término		
Zinc	400	250 < 3 meses 100 > 3 meses	50	[5000]
Cobre	20	20	20	[300]
Selenio *	2.0	2.0	2.0	[30]
Cromo *	0.2	0.2	0.2	[5.0]
Manganeso *	1.0	1.0	1.0	[50]
Molibdeno *	0.25	0.25	0.25	[5.0]
Iodo	1.0	1.0	1.0	[1.0]

(\*) No en disfunción renal

Extraído y traducido al español de Koletzko et. al. 2009

**Tabla 8.** Requerimientos diarios de oligoelementos en adultos. Extraído de Koletzko et al., 2009.

Oligoelementos	Requerimientos diarios
Vitamina B1 (tiamina)	6 mg
Vitamina B2 (riboflavina)	3.6 mg
Vitamina B6 (piridoxina)	6 mg
Vitamina B12 (cobalamina)	5 ug
Ácido pantoténico	15 mg
Niacina	40 mg
Biotina	60 ug
Ácido fólico	600 ug
Vitamina C (ácido ascórbico)	200 mg
Vitamina A	3300 UI (=1 mg)
Vitamina D	200 UI
Vitamina E	10 UI (= 9.1 mg)
Vitamina K	150 ug
Cromo	10-20 ug (=0.05 – 0.10 umol)
Cobre	0.3 -1.2 mg (=4.7 – 188 umol)
Iodo	70-140 ug (= 0.54 -1.08 umol)
Hierro	1-1.5 mg (= 18-27 umol)
Manganeso	0.20-0.8 mg (= 3.6 – 14.6 umol)
Selenio	20-80 ug (= 0.25-1.0 umol)
Zinc	2.5-4.0 mg (=38-61 umol)

Extraído y traducido al español de Koletzko et. al. 2009

Esta GPC considera, para la mayor parte de sus recomendaciones referentes al uso de oligoelementos en la NP pediátrica, a evidencias basadas en consensos, opinión de expertos o estudios descriptivos y GPC. Tal y como mencionan los autores, para el caso específico de pacientes neonatos nacidos pretérmino o a término y/o con alguna otra condición médica de fondo, existen poca o nula evidencia de ensayos controlados relacionados al uso de oligoelementos en la NP. Sin embargo, se basan en la información más relevante que se pudo tener respecto a los requisitos nutricionales de estos oligoelementos a fin de poder establecer la necesidad del aporte nutricional a la NP. De este modo se incluyó el estudio realizado por Jochum et al., 1995, que evalúa los niveles de oligoelementos en 129 recién nacidos a fin de comparar y establecer niveles basales de éstos comparándolos en función del tipo de alimentación recibida hasta los 4 meses. Así mismo se incluyen la GPC elaborada por Greene et al., 1988 y otros estudios descriptivos realizados por Aggett et al., 1988, Ehrenkrans et al., 1989 y Vouri et al., 1979, que describen la relevancia de zinc, cobre, manganeso en la nutrición de neonatos y niños pequeños.

Una de las fortalezas de esta GPC es la utilización de un método sistemático de búsqueda de la información, valoración de la información y objetivos descritos al inicio de cada capítulo, según lo describen en su sección de métodos. Esta GPC incluye a diferentes asociaciones y grupos profesionales en la elaboración, siendo relevante su participación para cada tópico establecido. Así también, los autores describen las



limitaciones que se presentaron en cuando a la evidencia encontrada, y se detallan los criterios de búsqueda para la población de interés (capítulo Neonatología/pediatría). Una de las limitaciones de esta GPC es que no se incluyeron RS, tales como la de Darlow et al., 2003 que evalúa la suplementación con selenio y su impacto en la morbilidad de neonatos pretérmino, la cual si fue incluida por otra RA (Burjonrappa et al., 2012) la cual ha sido considerada para el presente dictamen. Los autores de esta GPC declaran que no existió conflicto de interés para ninguno de los miembros, detallando el formato que debió llenar cada uno de los miembros de los equipos de trabajo y expertos.

**Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) – Guía de práctica para el uso de enteral y parenteral nutrición en pacientes adultos y niños 2002 (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002)**

Esta GPC fue desarrollada por la Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral (ASPEN) de los Estados Unidos. Se realizó una búsqueda de la información en las bases de datos PubMed y Cochane Library. La solidez de la evidencia que respalda cada recomendación fue valorada utilizando una versión modificada del método utilizado por la Agencia de Investigación y Calidad de la Atención Médica (Agency for Healthcare Research and Quality - AHRQ) del Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos. Después de la revisión de las referencias citadas, los autores de la sección y el Equipo Técnico de Guías Clínicas utilizaron los criterios AHRQ para clasificar la fuerza de la evidencia que respalda cada declaración de la guía. La evidencia que respalda cada afirmación se clasifica según la tabla 9.

**Tabla 9.** Nivel de evidencia según la escala de la *Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ*

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

*Adaptada de ASPEN 2002.*

La GPC elaborada por ASPEN recomienda que, las vitaminas y los oligoelementos deben ser componentes de todas las soluciones de NP y fórmulas enterales, con una evidencia valorada como grado A (basados en cobre, cromo, iodo y hierro). Así también recomienda que los niveles de vitaminas y oligoelementos deben controlarse periódicamente durante la administración de la NP a largo plazo, esto sobre la base de evidencia valorada como grado C. Esta GPC recomienda una dosis especial de oligoelementos para pacientes pediátricos, se muestra en la Tabla 10.

**Tabla 10.** Requerimientos diarios de oligoelementos en pacientes pediátricos. Extraído de ASPEN 2002.

Elementos traza	Vía enteral	Vía parenteral
Cromo	2.5 ug/kg peso	0.2 ug/kg peso
Cobre	No RDA	20 ug/kg peso
Iodo	40-50 ug	1 ug/kg
Hierro	6-10 mg	Dosis de mantenimiento no determinadas

RDA: cantidades diarias recomendadas

Extraído y traducido al español de ASPEN 2002.

**Tabla 11.** Requerimientos diarios de oligoelementos en pacientes adultos. Extraído de ASPEN 2002.

Elementos traza	Vía enteral	Vía parenteral
Cromo	30 ug	10-15 ug
Cobre	0.9 mg	0.3-0.5 mg
Flúor	4 mg	No bien definido
Iodo	150 ug	No bien definido
Hierro	18 mg	No rutinariamente
Manganeso	2.3 mg	60-100 ug
Molibdeno	45 ug	No rutinariamente
Selenio	55 ug	20-60 ug
Zinc	11 mg	2.5 -5 mg

Aclaración del autor: "Las tablas proporcionan rangos generales para la administración segura de nutrientes en personas generalmente sanas. Las recetas de nutrientes deben ser individualizadas para cada paciente y situación clínica."

Extraído y traducido al español de ASPEN 2002.

Se describen además las diferencias en cuanto a los requerimientos nutricionales específicos de oligoelementos para pacientes pediátricos distintos a los planteados para pacientes adultos ver figuras 5 y 6.

La evidencia que sustenta las recomendaciones planteadas por los autores de esta GPC son principalmente consensos, estudios descriptivos/prospectivos o GPC. Por ejemplo, se toma en consideración la GPC elaborada por Greene et al., 1988, también estadounidense, que emplea varios estudios descriptivos y prospectivos, pero que no fue considerada para el presente dictamen debido a que sirve de base para varias de las GPC más actuales priorizando así la información de mayor relevancia.

Una de las limitaciones de esta GPC es el grado de evidencia encontrado y utilizado para algunas de las recomendaciones, valorada como grado C por ejemplo, no obstante los autores sustentan que la falta de evidencia hasta el momento ocurre debido a la existencia de un dilema ético para realizar ensayos clínicos aleatorizados prospectivos en pacientes en riesgo de inanición, éste argumento brinda coherencia al uso de cierto grado de evidencia para las recomendaciones planteadas, dado que se debe hacer una distinción importante entre los ensayos terapéuticos de la eficacia de un medicamento

o procedimiento y ensayos para evaluar nutrientes que se sabe que son esenciales para el mantenimiento de la salud humana y la supervivencia.

Es importante resaltar que la GPC hace un análisis diferencial entre adultos y niños en cuanto al requerimiento de oligoelementos, porque las recomendaciones aquí planteadas son aplicables a la población de interés del presente dictamen. No obstante, describe de manera narrativa la necesidad de zinc, cobre, iodo, selenio y manganeso, pero en el cuadro presentado de concentraciones requeridas de oligoelementos para NP, solo se ven las concentraciones para cobre, iodo, entre otros no relevantes para el presente dictamen.

## ii. Revisiones sistemáticas o meta-análisis

### **Wlsh et al., 2009 – Suplementación de Iodo para la prevención de mortalidad y desenlaces neurológicos adversos en neonatos pre términos (Walsh et al., 2019)**

Esta RS tuvo como objetivo primario evaluar la evidencia de estudios clínicos controlados aleatorizados respecto a si la suplementación dietética con iodo reduce la mortalidad y la morbilidad en los recién nacidos prematuros. Los desenlaces primarios fueron mortalidad neonatal y mortalidad antes del alta hospitalaria y medición de desarrollo neurológico a través de una prueba medida después de 12 meses. Los desenlaces secundarios incluyeron medida de la morbilidad respiratoria, otro tipo de morbilidad neonatal y medidas bioquímicas de la función tiroidea y estado del iodo como niveles plasmáticos de T4<sup>5</sup> (libre y total), T3<sup>6</sup> o TSH<sup>7</sup>. La búsqueda bibliográfica se realizó en The Cochrane central Register of Controlled Trials (CENTRAL, 2018, Issue 1), Ovid MEDLINE (1946 a 27 febrero del 2018), Ovid Embase (1974 a 27 febrero del 2018), Ovid Maternity & Infant Care Database (1971 a febrero 2018), y la Cumulative Index to Nursing and Allied Health Literature (CINAHL; 1982 a 27 febrero del 2018).

Esta RS incluyó 2 ECA que evaluaron la suplementación con iodo ( 272 ug/L) versus el soporte nutricional básico con concentraciones de iodo de 68 ug/l en neonatos nacidos a pretérmino (Rogahn et al., 2000; Williams et al., 2014). El metaanálisis no mostró diferencias significativas en cuanto a la incidencia de mortalidad antes del alta hospitalaria (RR: 1.01; IC 95%: 0.72-1.42), en tanto que para el desarrollo neuronal, Williams et al. 2017 no encontró diferencias significativas entre el grupo intervención y el grupo control (MD<sup>8</sup>: -.0.3; IC95%: -2.44-1.84). En cuanto a morbilidad respiratoria William et al. 2017 encontró una pequeña incidencia de neumotórax de RR: 0.5 (IC 95%: 0.31-0.80), mientras que Rogan et al., 2000 no reportó incidencia para este problema. Para el caso de desenlaces secundarios otro tipo de morbilidad neonatal o medidas

<sup>5</sup> T4: Tiroxina

<sup>6</sup> T3: Triyodotironina

<sup>7</sup> TSH: Hormona estimulante de la tiroides

<sup>8</sup> MD: Mean Difference



bioquímicas de la función tiroidea, tampoco se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención con suplemento de iodo y el grupo control. No obstante, se considera que la intervención temprana con suplemento de iodo básico previene la mortalidad en neonatos según lo reportado por Rogahn et al., 2000.

Esta RS responde parcialmente a la pregunta PICO debido a que solo evalúa un oligoelemento para la población de interés (neonatos). Si bien se incluyen dos ECA con bajo riesgo de sesgo y constituyen una población homogénea con similares características y que se ajustan a nuestra población de interés, la vía por la cual se brinda el iodo suplementario varía entre grupos. Para el caso del ECA de Rogahn et al., 2000, se hace a través de leche suplementada y no nutrición parenteral y para el caso de William et al 2017 sí se realiza a través de NP. No obstante, la medición de iodo que se realizó a nivel bioquímico en sangre a los pacientes en el ECA de Rogahn hace que se considere el nivel final alcanzado en sangre de este oligoelemento y se pueda usar como medida para comparar con los desenlaces finales del estudio.

En conclusión, aunque estos estudios no encontraran diferencias significativas entre los grupos de intervención (suplemento adicional de iodo) y control (suplemento básico de iodo) para los desenlaces analizados, pueden servir como punto de referencia para evaluar el requerimiento de iodo en la suplementación parenteral en concentraciones básicas preestablecidas.

#### **Freitas et al., 2014 - Deficiencia de selenio y los efectos de la suplementación en recién nacidos pre término (Freitas et al., 2014)**

Esta RS tuvo como objetivo revisar la literatura sobre las concentraciones sanguíneas de selenio asociadas con la edad gestacional, la alimentación, la suplementación y las características clínicas relacionadas en los recién nacidos prematuros. La búsqueda de la información se realizó en Medline PubMed, Google académico, SciELO.org, SienceDirect (Elsevier) y CINAHL (EBSCO). La búsqueda se realizó hasta enero del 2013.

Esta RS identificó y 18 artículos que analizan las concentraciones de selenio en neonatos nacidos a pretérmino de los cuales 6 son ECA (Huston et al., 1991; Daniels et al. 1996; Bogy et al., 1998; Bogy et al., 1998; Darlow et al., 2000; Winterbourn et al., 2000).

El estudio de Darlow et al., 1995, un estudio prospectivo longitudinal, observó que por cada disminución de 0.1 umol/l de selenio plasmático existe un incremento de asoció un 28 % en el número de días que recibe oxígeno (IC 95 % 0.5-64; p=0.06) y que el promedio de selenio en plasma fue menor en niños pretérmino con enfermedad pulmonar crónica (p<0.001). Por otro lado, Darlow et al., 2000 reportó que los niños

suplementados con selenio incrementaron sus niveles basales de 0.33 a 0.56  $\mu\text{mol/l}$  a los 28 días mientras que el grupo que no recibió selenio suplementario sus niveles plasmáticos disminuyeron de 0.33 a 0.29  $\mu\text{g/l}$  al día 28 ( $p < 0.001$ ), además luego de la primera semana los recién nacidos con menor suplementación tuvieron un episodio de sepsis ( $p < 0.038$ ). El estudio de Winterbourn et al., 2000 que evaluó el efecto de las concentraciones selenio con respecto a otros marcadores bioquímicos como glutatión peroxidasa y malonato dialdehído no encontró diferencias significativas.



Esta RS responde parcialmente a la pregunta PICO de interés debido a que solo analiza un oligoelemento (selenio) además no define claramente los desenlaces principales para esta RS. Esta RS incluyó en su análisis a estudios de diferentes grados, desde estudios transversales hasta ECA, esto debido al objetivo principal que establece hacer una descripción de los niveles de selenio en sangre en diferentes condiciones en niños nacidos pre término. Esto hace que se tenga evidencia de diferentes grados de validez y no podamos comparar los hallazgos encontrados por los diferentes estudios sino tan solo mencionarlos como lo hacen los autores de esta RS. No obstante, al revisar los ECA incluidos y los hallazgos reportados por estos podemos observar cierta relación de beneficio entre el suplemento con selenio en los niños pretérmino en función del tiempo de dependencia de oxígeno y el número de infecciones. Por lo tanto, tal como la RS anterior los hallazgos encontrados sobre el aporte suplementario de selenio nos sirven como punto de partida para poder evidenciar los beneficios de este oligoelemento en el desarrollo de niños pretérmino, no obstante, no es del todo claro con respecto a los desenlaces de interés para el presente dictamen como son la mortalidad o la mejora de la calidad de vida, pero que indirectamente podemos calificarlos dado que se muestra evidencia de asociación de su suplementación con la disminución de días de dependencia de oxígeno y menor número de infecciones.



### iii. Ensayos clínicos

#### **Lockitch et al., 1983 - Concentraciones séricas de zinc, cobre, proteínas de unión a retinol, prealbúmina y ceruloplasmina en lactantes que reciben suplementos intravenosos de zinc y cobre (Lockitch et al., 1983)**

El estudio de Lockitch et al., 1983 aporta evidencia parcial para responder la pregunta PICO del presente dictamen debido a que evaluó solo dos (zinc y cobre) de los cinco oligoelementos considerados para esta revisión. Este es un ensayo clínico aleatorizado sin cegamiento que tuvo como objetivo evaluar los efectos de la suplementación con zinc y cobre, en diferentes concentraciones a través de la NP, sobre los valores séricos de ceruloplasmina, pre albúmina, proteínas de unión al retinol en neonatos, zinc y cobre.

Se incluyeron 127 neonatos, del Hospital General de Vancouver, que requirieron NP los cuales fueron asignados al azar para recibir diferentes cantidades de suplementos de zinc (40, 100, 200 o 400  $\mu\text{g/kg/día}$ ) y cobre (20 o 40  $\mu\text{g/kg/día}$ ) dentro de 5 grupos según



su peso al nacer (600 a 2500 g), luego de lo cual dentro de cada grupo de peso al nacer se asignaron al azar a uno de los 7 grupos para recibir diferentes cantidades de suplemento de zinc y cobre. Se evaluaron muestras de sangre al inicio, 4 y 14 días luego de recibida la NP. Se excluyeron muestras de bebés que recibieron transfusiones de glóbulos rojos o plasma. El grupo control consistió en bebés (n=26) que no recibieron nutrición parenteral, pero fueron alimentados con leche humana combinada.

**Tabla 12.** Grupos de intervención según las concentraciones de zinc y cobre aportadas a través de NP

Oligoelemento	Grupos							
	1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Zinc</b> (ug/kg/día)	40	100	100	200	200	400	400	0
<b>Cobre</b> (ug/kg/día)	20	20	40	20	40	20	40	0
<b>n° participantes</b>	19	20	24	21	18	14	11	26

Adaptada de Lockitch et al., 1983

Los pacientes analizados en este ECA estuvieron conformados por 127 neonatos. Las características clínicas en cuanto a edad gestacional y peso al nacer (salvo para el grupo control que fue ligeramente mayor) estuvieron balanceadas entre los diferentes grupos de estudio. Se describen además valores de referencia para cobre y zinc en función del peso al nacer empleando los datos basales obtenidos en suero. Los valores de zinc mostraron una correlación negativa con el peso a nacer ( $r=0.46$ ;  $p=0.001$ ) y edad gestacional ( $r=0.39$ ;  $p=0.001$ ), se analizó, además, a través de una regresión lineal, que el peso al nacer y la edad gestacional están fuertemente correlacionadas (dato no mostrado), lo que explica la correlación negativa entre zinc con ambas variables.

Las concentraciones de zinc en sangre se evaluaron para los diferentes grupos de suplementación con zinc en la NP (control=0 y grupos de intervención =40, 100, 200 y 400 ug/kg/día), encontrándose que cuando se comparan entre los grupos, a niveles basales no se encuentran diferencias significativas entre los promedios de las concentraciones séricas de zinc ( $F=0.12$ ;  $p=0.2$ ) mientras que a los siete y 14 días sí se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los valores promedios de zinc sanguíneo entre los grupos ( $F=5.58$ ;  $p=0.001$  y  $F=5.34$ ;  $p=0.001$ , respectivamente). Todo ello tomando en consideración que se ajustó el peso al nacer y las concentraciones de zinc del grupo control (alimentado por vía oral) para hacerlo estadísticamente comparable.

Cuando se compararon las diferencias entre los niveles basales y las mediciones subsecuentes se observó una disminución marcada del promedio de zinc sérico para el grupo control alimentado vía oral (de 117 a 65  $\mu\text{g/dl}$ ), mientras que se observó una disminución progresivamente menor a medida que aumentaba la suplementación de zinc (suplementación con 40  $\mu\text{g/kg/día}$ : zinc sérico de 118 a 90  $\mu\text{g/dl}$ ; suplementación

con 100 µg/kg/día; zinc sérico de 117 a 90 µg/dl; suplementación con 200 µg/kg/día; zinc sérico de 117 a 102 µg/dl). El grupo que recibió la mayor dosis de zinc (400 µg/kg/día) mantuvo sus valores constantes durante el tiempo de evaluación (111, 117 y 113 µg/dl).



Con respecto al cobre, los valores en suero no variaron con respecto al peso al nacer o los grupos de dosificación. Después de dos semanas de NP las concentraciones promedio de cobre no aumentaron significativamente de los valores promedio iniciales para el grupo en conjunto (grupo control: 40 a 34 µg/dl; suplemento cobre 20 µg/kg/día: cobre sérico de 41 a 35 µg/dl y suplemento cobre 40 µg/kg/día: cobre sérico de 41 a 35 µg/dl), de igual modo no se encontró diferencia entre grupos (a los días 7: F01.99; p=0.16 y día 14: F=2.59; p=0.08). No se evidenció correlación ente los valores de zinc y cobre en ninguna de las fechas de evaluación (r=0.09)



De acuerdo con los autores la importancia de evaluar los valores de zinc y cobre en suero es que sí hay evidencia clínica (Arlette & Johnston, 1981) de que las dosis convencionales de zinc administradas (40 µg/kg/día) reflejaban que varios de estos bebes desarrollaban una dermatosis similar a una deficiencia de zinc lo que dio pie a pensar que las dosis de este oligoelemento no eran las adecuadas, por lo que era preciso poder evaluar otras concentraciones de mayor nivel según recomendaron el grupo de expertos de la Asociación Médica Americana (Grupo de expertos, AMA, 1979).



Este ECA no evaluó los desenlaces de relevancia para el presente dictamen, no obstante, evalúa la influencia del aporte nutricional de estos dos oligoelementos zinc y cobre en la NP que sirven de manera indirecta para establecer la necesidad de incluirlos en el aporte nutricional para esta población de estudio (neonatos de diferentes pesos al nacer) en términos de que su diferencia de pesos y tiempos de gestación hacen que tengan diferentes requerimientos de aporte nutricional de estos oligoelementos.

Una de las limitaciones es que no se evalúan ciertos síntomas clínicos relacionados a deficiencia de zinc o cobre entre los diferentes grupos de intervención a fin de poder evaluar cuál es el beneficio clínico relacionado a las diferentes concentraciones de aporte de zinc y cobre directamente. Asimismo, el tiempo de seguimiento también es una limitante dado que solo se centró en la evaluación a nivel sérico de estos oligoelementos por un periodo máximo de dos semanas y no se evaluó por un periodo mayor a nivel clínico con el fin de evaluar mejoras en la calidad de vida u otros indicadores asociados a ello.

El estudio contempló el hecho de que la mayoría de bebes de bajo peso al nacer, por este factor en sí mismo, era más propenso de recibir nutrición parenteral, por lo que era de esperarse que el peso promedio del grupo control fuera mayor, no obstante, esta variable fue ajustada para los análisis comparativos tal como se menciona líneas arriba.

Este ECA enroló a pacientes de un solo centro hospitalario lo que afecta directamente a la validez externa del estudio a fin de hacer extrapolables estos resultados a todos los pacientes neonatos que reciben nutrición parenteral, no obstante, a pesar de ello podemos tomar como referencias los valores presentados para posteriores análisis tomando las precauciones del caso. En cuanto a las limitaciones metodológicas, la falta de cegamiento podría llevar a cometer error de tipo 1, es decir encontrar diferencias estadísticamente significativas cuando en realidad no las hay. Por otro lado, a pesar de pequeño tamaño de muestra utilizado, lo que podría llevar a cometer error tipo 2, se pudieron ver diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con diferentes concentraciones de suplemento de zinc y su mantenimiento de este en sangre.



Este ECA ha sido considerado como evidencia de soporte para establecer las concentraciones de zinc y cobre recomendadas como aporte nutricional, para neonatos que reciben NP por varias GPC hasta el día de hoy, como por ejemplo la primera de ellas, elaborada en 1988 por Greene et al., y la Sociedad Americana de Nutrición Clínica, que es al igual que este ECA, referencia para las GPC posteriores y más actuales, las cuales fueron incluidas en el presente dictamen.



**Fok et al., 2001 - Ingesta de manganeso e ictericia colestática en recién nacidos que reciben nutrición parenteral: un estudio controlado aleatorio (Fok et al., 2001)**

El estudio de Fok et al. aporta evidencia parcial para responder la pregunta PICO del presente dictamen debido a que evaluó al manganeso, uno de los cinco oligoelementos considerados para esta revisión. Este es un ensayo clínico aleatorizado que evalúa el aporte de dos concentraciones de manganeso de 1.0  $\mu\text{mol/kg/día}$  y otra de 0.0182  $\mu\text{mol/kg/día}$  en lactantes que reciben nutrición parenteral en referencia al desarrollo de colestasis. Para ambos casos se emplearon dos soluciones comerciales de oligoelementos Ped-EI (Farmacia & Upjohn, Suecia) y Peditrace (Farmacia & Upjohn, Suecia) respectivamente.



**Tabla 13.** Comparación de las concentraciones de manganeso y otros oligoelementos de las soluciones administradas a cada grupo de estudio. Extraída de Fok et al., 2001.

Constituyentes	Ped-EI ( $\mu\text{mol}/4\text{ml}$ )	Peditrace ( $\mu\text{mol}/\text{ml}$ )
Zinc	0.6	3.82
Cobre	0.3	0.315
Manganeso	1.0	0.0182
Fluor	3.0	3.0
Iodo	0.004	0.008
Fosfato	300	-
Manganeso	100	-
Calcio	600	-
Hierro	2.0	-
Selenio	-	0.0253

Extraída y traducida al español de Fok et al. 2001.

Los desenlaces de interés clínico fueron mortalidad, otras causas de muerte (dificultad respiratoria, sepsis, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, falla hepática y multiorgánica) enfermedad pulmonar crónica y retinopatía.

El estudio fue aprobado por el comité de ética de la universidad China de Hong Kong. Se incluyeron bebés ingresados a la unidad neonatal que requerían más de tres cuartos de su ingesta diaria de líquidos como NP mayor a 2 semanas por indicación médica o quirúrgica. Se excluyeron a bebés con malformaciones congénitas letales, anomalías cromosómicas, a aquellos admitidos en estado moribundo. Los neonatos incluidos fueron asignados al azar en dos grupos empleando un sistema computacional (Minim; London Hospital Medical College, UK).

Ambos grupos recibieron soluciones parenterales idénticas, excepto por el tipo de suplemento de oligoelementos. El grupo 1 (n=78) recibió Ped-EI a una dosis de 4 ml/kg/día con un aporte de manganeso de 1  $\mu\text{mol/kg/día}$ . El grupo 2 (n=82) recibió Peditrace a una dosis de 1ml/kg/día que representa un aporte de manganeso de 0.0182  $\mu\text{mol/kg/día}$ , ambos a través de NP.

Se consideró el cegamiento al tipo de solución de oligoelemento que se le dio a cada lactante, para el del personal que preparo la solución de NP, así como del personal clínico y de laboratorio. Se midieron los niveles de manganeso, bilirrubinas, alanina transferasa y fosfatasa alcalina, basales y semanales hasta la suspensión de la NP (no se describe el tiempo máximo de seguimiento, sólo se menciona >14 días, por lo que se considera este periodo como el máximo promedio de semanas en seguimiento). Se definió que la colestasis tenía un nivel máximo de bilirrubina directa en suero de > 50 mmol / L (3 mg / dl). Todos los lactantes con evidencia de colestasis fueron examinados para detectar la presencia de infección viral (hepatitis A, B y C, citomegalovirus, herpes simple, rubéola, toxoplasmosis) mediante serología y mediante el cultivo de orina o hisopos corporales apropiados. La atresia biliar y el quiste de colédoco se excluyeron mediante examen ecográfico del tracto biliar.

Las características demográficas entre ambos grupos fueron similares (grupo1= Ped-EI 1  $\mu\text{mol/Kg/día}$ ; grupo2= Peditrace 0.0182  $\mu\text{mol/kg/día}$ ). Ambos grupos tenían concentraciones basales similares de bilirrubina, ALP, ALT. Luego de NP las medianas de las concentraciones de manganeso y bilirrubina en sangre mostraron ser diferencias estadísticamente significativas entre el grupo 1 y 2 (manganeso: 743.5 y 587.0; p=0.037 ; bilirrubina: 84.0 y 25.5 mmol/L, p<0.001), aunque no hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la aparición de colestasis (bilirrubina en suero >50 mmol/L) significativamente más niños del grupo 1 desarrollaron un grado más severo de hiperbilirrubinemia (bilirrubina en suero >100 mmol/L) 32 % y 20 %, p=0.038 respectivamente.

Por otro lado, se evaluaron otros desenlaces de importancia clínica para ambos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas para mortalidad ( $p=0.929$ ), causas de muerte (0.892), enfermedad pulmonar crónica ( $p=0.141$ ), retinopatía ( $p=0.794$ ) ni hemorragia intraventricular ( $p=0.878$ ).

Este ECA, evalúa desenlaces clínicos relevantes para nuestra pregunta PICO, no obstante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos y aquí debemos tener en cuenta dos puntos importantes. (1) Es probable que la falta de significancia se deba a pequeño tamaño de muestra analizado en este estudio que podría llevar a cometer error de tipo 2, es decir, no encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de intervención. (2) por otro lado este ECA está evaluando dos concentraciones de manganeso, es decir no tenemos un grupo control que reciba solo placebo, entendible por las implicancias éticas que esto conllevaría dado que se tienen establecido brindar un aporte manganeso a través de la NP, tal como lo refieren los autores siguiendo las GPC de la Sociedad Americana de Nutrición Clínica de ese momento. Por lo tanto, se han evaluado dos concentraciones diferentes de manganeso y no los efectos del aporte de manganeso versus la ausencia de éste en la NP pediátrica.

La mayor limitación metodológica de este estudio fue el pequeño tamaño de muestra, y la inclusión de pacientes de un solo establecimiento hospitalario al estudio lo que afecta directamente la validez externa de los resultados por lo que se recomienda analizarlos con precaución. Adicionalmente el corto periodo de seguimiento afecta la posibilidad de evaluar la calidad de vida.



## V. DISCUSIÓN

El presente documento técnico reúne la mejor evidencia disponible hasta setiembre del 2019 con relación a la eficacia y seguridad del uso de oligoelementos pediátricos endovenosos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio a recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral. Así, la evidencia considerada para el presente dictamen incluye cuatro GPC desarrolladas por ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN de Europa (Domellöf et al., 2018), SENPE/SEGHN/SEFH de España (Pedrón Giner et al., 2017), la Sociedad Alemana de Medicina Nutricional (Koletzko et al., 2009), Sociedad Americana de Nutrición Enteral y Parenteral de Estados Unidos (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002), dos RS que responden parcialmente la pregunta PICO de interés desarrolladas (Wlash et al., 2009 y Freitas et al., 2014) y dos ECA que también responden parcialmente a la pregunta PICO (Lockitch et al., 1983 y Fok et al., 2001).

Con respecto a las GPC, todas recomiendan el uso de oligoelementos como suplemento para la NP en pacientes pediátricos, estas recomendaciones están establecidas para las diferentes edades y condiciones en los pacientes pediátricos (neonatos pretérmino, neonatos a término y lactantes hasta niños mayores). Algunas de las GPC fueron elaboradas específicamente para pacientes pediátricos (Domellöf et al., 2018; Pedrón Giner et al., 2017) y otras (Koletzko et al. 2009 y ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002) presentan estas recomendaciones en capítulos especiales. Todas las GPC que fueron incluidas representaron ser las versiones más actuales y todas ellas toman como evidencia las recomendaciones elaboradas por la GPC de Greene et al., 1988, así como la inclusión de nuevos ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales presentados más recientemente.

La evidencia que da soporte a cada una de las recomendaciones para establecer la concentración y valoración del aporte de oligoelementos a la NP pediátrica se basó en estudios que analizan los oligoelementos de manera individual, debido a que ningún estudio hasta el momento (ECA o RS) evaluó de manera conjunta el aporte de oligoelementos a la NP pediátrica, más aun, al conocer conceptualmente las funciones biológicas que desempeñan cada uno de estos micronutrientes dentro del ser humano (Burjonrappa & Miller, 2012; Greene et al., 1988), hacen que se limiten la realización de estos estudios debido a que no sería éticamente adecuado restringir el aporte nutricional de oligoelementos a cierto grupo de pacientes. Asimismo las guías especifican las concentraciones de oligoelementos para cada etapa de la vida y condición clínica, mostrando a través de tablas comparativas las concentraciones en cuanto al requerimiento por kilo de peso por día. De esto modo, se enfatiza que no sólo es en función al peso del individuo, sino al grado de madurez de los órganos (relacionado a la adecuada eliminación del oligoelemento) así como a las concentraciones basales al nacimiento (especialmente en neonatos pretérmino), tal como lo menciona Koletzko et al., 2009, que los requisitos nutricionales de oligoelementos en pacientes pediátricos no



pueden derivarse proporcionalmente de los requisitos de los adultos en función del peso corporal, sino que se determinan de acuerdo con las condiciones fisiológicas específicas de la edad.

Por su parte las RS de (Wlash et al., 2009 y Freitas et al., 2014) que evalúan el aporte de iodo y selenio a la NP en pacientes pediátricos respectivamente, muestran evidencia de la importancia de estos oligoelementos como soporte nutricional en niños pequeños. Wlash et al., evalúa estudios para diferentes concentraciones de aportes de iodo, si bien no se encuentra diferencias significativas, nos sirve de referencia para valorar que el aporte nutricional de iodo es considerado como medida estándar en tanto que uno de los estudios incluidos en esta RS (Rogahn et al., 2000) concluye que la administración temprana de iodo estaría relacionada con una menor mortalidad en neonatos. Por su parte Freitas et al. 2014, que evalúa estudios relacionados a selenio como aporte nutricional en la NP, encontró que el aporte de selenio está relacionado a menor número de infecciones (ECA de Darlow et al., 2000) y menor tiempo de dependencia de oxígeno (Estudio descriptivo longitudinal de Darlow et al., 1995).

Con respecto a los ECA que evalúan cobre y zinc (Lockitch et al., 1983), y manganeso (Fok et al., 2001), estos respondieron parcialmente a la pregunta PICO de interés debido a que solo evalúan el efecto de ciertos oligoelementos de manera individual en la NP en pacientes pediátricos. Por un lado, los resultados de Lockitch et al., muestran que el aporte de zinc de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , mantiene una concentración adecuada de zinc en sangre, mucho mejor de lo que se observa con el aporte estándar establecido para esa fecha (1983) que consistía en 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ . Varias de las GPC elaboradas desde 1988 (Greene et al., 1988) hasta las más recientes (incluidas en este dictamen) toman como referencia este ECA, debido a que muestran los valores basales y la concentración necesaria de aporte de zinc, para mantener esos valores en sangre, concluyendo indirectamente, que el aporte necesario para evitar síntomas clínicos asociados a deficiencias sería de 400  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$ , así también se evalúan las concentraciones de cobre en la NP y en sangre, no encontrándose diferencias significativas entre 20 o 40  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{día}$  en pacientes pediátricos, ello sirve también de referencia para establecer los valores mínimos de aporte de cobre en la NP para pacientes pediátricos.

Por su parte el ECA desarrollado por Fok et al., que evalúa el aporte de manganeso a la NP en pacientes pediátricos, este estudio evaluó dos soluciones de oligoelementos con diferentes concentraciones de manganeso, una de las cuales, según indicación clínica, llegaba a 1  $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{día}$  mientras que otra tan solo a 0.0182  $\mu\text{mol}/\text{kg}/\text{día}$ . La variabilidad de las concentraciones de los oligoelementos dentro de estas soluciones comerciales hace que, al tratar de dar el mejor aporte de oligoelementos (basados en GPC actuales) se puedan exceder en concentraciones de algunos oligoelementos en tanto que otros podrían estar siendo administrados en menor medida. Como se ha mencionado anteriormente, esto debido a que las necesidades nutricionales de cada persona van dependiendo de su edad, peso y condición fisiológica de fondo. Este ECA,



encontró que a mayores aportes de manganeso existe una tendencia de hiperbilirrubinemia, aunque es un resultado no significativo. De igual modo no se encuentran diferencias en la mortalidad y otros problemas clínicos. Esto podría estar explicado por la baja potencia estadística debido al pequeño número de participantes. Es importante mencionar que este ECA no evaluó desenlaces de tipo neurológico, los cuales han sido relacionados al exceso de manganeso en el cuerpo como el almacenamiento en ganglios basales y otras zonas del cerebro (Fell et al., 1996) los cuales no siempre se asocian a aumentos de los niveles sanguíneos de manganeso (Aschner et al., 2015).



En este contexto, es necesario mencionar ciertas diferencias biológicas que se deben considerar cuando comparamos los requerimientos nutricionales entre recién nacidos y lactantes comparados con los adultos. Los recién nacidos (sobre todo pretérmino) tienen una reserva corporal extremadamente baja de nutrientes y, en muchos aspectos, mecanismos reguladores inmaduros, por lo que requieren una ingesta cuidadosamente adaptada para satisfacer sus requisitos específicos a fin de evitar desequilibrios (Rigo & Senterre, 2006), así mismo la ingesta inadecuada de sustrato en la primera infancia puede causar efectos perjudiciales a largo plazo en términos de programación metabólica del riesgo de enfermedad en la edad adulta (Berthold Koletzko, 2005).



Los bebés prematuros y enfermos a término tienen un mayor riesgo de desarrollar una deficiencia de oligoelementos debido a que estos nacen con reservas de oligoelementos inferiores, ya que el incremento de estas reservas ocurre durante el último trimestre del embarazo, además el rápido crecimiento, niveles de requerimiento no identificados y la reabsorción variable son otros factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de una deficiencia de oligoelementos en los bebés prematuros (Aggett, 2000).



Hoy en día, existen en el mercado soluciones de oligoelementos, que contienen un grupo de ellos a diferentes concentraciones. Estos suelen administrarse de manera conjunta, aunque es posible proporcionar algún elemento aislado como el zinc (Pedrón Giner et al., 2017). Tal como se mencionan en las GPC y la evidencia mostrada, la concentración requerida para neonatos y lactantes debe adecuarse a sus necesidades y tomando en cuenta no exceder las concentraciones de oligoelementos, sobretodo manganeso, que puede traer graves problemas de toxicidad para estos pacientes, más aún cuando la madurez orgánica no está completamente alcanzada, no permitiéndoles eliminar eficientemente el exceso de oligoelementos.

Si bien la evidencia encontrada, para la evaluación de la eficacia y seguridad de los oligoelementos en pacientes pediátricos que reciben nutrición parenteral, se basa el estudio de oligoelementos de manera individual, las recomendaciones nutricionales de las GPC (ASPEN Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force, 2002; Domellöf et al., 2018; Greene et al., 1988; B. Koletzko et al., 2009; Pedrón Giner et al., 2017) se dan de manera conjunta, es decir se recomienda la administración de los

oligoelementos zinc, sobre, selenio, iodo y manganeso simultáneamente, siguiendo estrictamente las concentraciones recomendadas para cada uno, lo cual disminuye el riesgo de que esto conlleve a toxicidad o interacción entre estos componentes y que afecten de manera perjudicial al paciente pediátrico



Actualmente en EsSalud se cuenta con una solución comercial de oligoelementos indicados para uso como suplemento en la NP para pacientes jóvenes y adultos, con restricción para ser usado en pacientes con pesos por encima de 15 kilogramos. Este producto comercial llamado ADDAVEN (Fresenius Kabi) está disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud, no obstante, no se puede hacer uso del mismo para pacientes pediátricos debido a su clara indicación y restricción, así como según refiere la etiqueta y de acuerdo con los especialistas, contienen altas concentraciones de manganeso lo que representa un riesgo de toxicidad para pacientes neonatos y pediátricos.



De este modo, se observa que las concentraciones de oligoelementos son considerados como aporte nutricional necesarios para la NP en pacientes pediátricos (neonatos y lactantes) a los que la administración de cada uno de ellos en las cantidades específicamente requeridas son de vital importancia a fin de evitar síntomas por deficiencias y toxicidad por exceso, debido a ello se recomienda el uso de oligoelementos pediátricos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio a recién nacidos o lactantes que reciben nutrición parenteral en las concentraciones adecuadas.



## VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia científica disponible hasta setiembre del 2019 en relación a la eficacia y seguridad del uso de oligoelementos pediátricos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio a pacientes pediátricos que reciben nutrición parenteral.
- La evidencia proveniente de dos RS y dos ECA, la cual también ha sido utilizada como evidencia en las GPC identificadas, sugieren de manera conjunta que el aporte de oligoelementos en la NP en neonatos y lactantes es necesario a fin de dar el soporte nutricional adecuado, tomando en consideración las concentraciones específicas para cada etapa de la vida, así como la edad gestacional al nacimiento, el peso al nacer y las condiciones fisiológicas de fondo.
- El aporte de cada oligoelemento trae beneficios específicos en cuanto a la función biológica que desempeñan cada uno dentro del organismo, entre los que se encuentran, optimización de las funciones bioquímicas relacionadas al crecimiento y desarrollo, mejora del sistema inmunológico, mejora del desarrollo neurológico. No obstante, el exceso o la falta de cada uno de los oligoelementos trae consigo consecuencias biológicas asociadas a toxicidad tales como, principalmente, problemas neurológicos (exceso de manganeso), mortalidad y problemas tiroideos (deficiencia de iodo), incremento de infecciones (deficiencia de zinc), y mayor dependencia de oxígeno (deficiencia de selenio).
- Es necesario brindar el aporte específico requerido de oligoelementos a los neonatos y lactantes utilizando la mejor opción disponible comercialmente, que se ajuste a las necesidades recomendadas.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI, aprueba el uso de oligoelementos pediátricos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio en neonatos y lactantes que reciben nutrición parenteral, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a los resultados obtenidos de los pacientes que reciban este tratamiento y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda el uso de oligoelementos pediátricos que aporten zinc, cobre, iodo, manganeso y selenio en las cantidades más cercanas a las recomendadas por las GPC.

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

Se recomienda a los médicos tratantes llevar un registro de los resultados clínicos obtenidos del tratamiento con oligoelementos pediátricos y reportar estos resultados al comité farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Aggett, P. J. (2000). Trace elements of the micropremie. *Clinics in Perinatology*, 27(1), 119-129, vi.

Ala, A., Walker, A. P., Ashkan, K., Dooley, J. S., & Schilsky, M. L. (2007). Wilson's disease. *Lancet (London, England)*, 369(9559), 397-408. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60196-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60196-2)



Arlette, J. P., & Johnston, M. M. (1981). Zinc deficiency dermatosis in premature infants receiving prolonged parenteral alimentation. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 5(1), 37-42. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(81\)70075-6](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(81)70075-6)

Aschner, J. L., Anderson, A., Slaughter, J. C., Aschner, M., Steele, S., Beller, A., ... Maitre, N. L. (2015). Neuroimaging identifies increased manganese deposition in infants receiving parenteral nutrition. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 102(6), 1482-1489. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.116285>



Aschner, J. L., & Aschner, M. (2005). Nutritional aspects of manganese homeostasis. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), 353-362. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2005.07.003>

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.

Benton, D., & ILSI Europe a.i.s.b.l. (2008). Micronutrient status, cognition and behavioral problems in childhood. *European Journal of Nutrition*, 47 Suppl 3, 38-50. <https://doi.org/10.1007/s00394-008-3004-9>



Bolisetty, S., Osborn, D., Sinn, J., Lui, K., & Australasian Neonatal Parenteral Nutrition Consensus Group. (2014). Standardised neonatal parenteral nutrition formulations—An Australasian group consensus 2012. *BMC Pediatrics*, 14, 48. <https://doi.org/10.1186/1471-2431-14-48>

Burjonrappa, S. C., & Miller, M. (2012). Role of trace elements in parenteral nutrition support of the surgical neonate. *Journal of Pediatric Surgery*, 47(4), 760-771. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.01.015>

Chariot, P., & Bignani, O. (2003). Skeletal muscle disorders associated with selenium deficiency in humans. *Muscle & Nerve*, 27(6), 662-668. <https://doi.org/10.1002/mus.10304>

Concepción, Y. M. (2015). Caracterización clínico-epidemiológica del recién nacido con infección asociada a los cuidados. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 19(6), 0-0.

Darlow, B. A., & Austin, N. C. (2003). Selenium supplementation to prevent short-term morbidity in preterm neonates. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD003312. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003312>

Domellöf, M., Szitanyi, P., Simchowicz, V., Franz, A., Mimouni, F., Braegger, C., ... Yan, W. (2018). ESPGHAN/ESPEN/ESPR/CSPEN guidelines on pediatric parenteral nutrition: Iron and trace minerals. *Clinical Nutrition*, 37(6), 2354-2359. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.06.949>

Fell, J. M., Reynolds, A. P., Meadows, N., Khan, K., Long, S. G., Quaghebeur, G., ... Milla, P. J. (1996). Manganese toxicity in children receiving long-term parenteral nutrition. *Lancet (London, England)*, 347(9010), 1218-1221. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90735-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90735-7)

Finch, C. W. (2015). Review of trace mineral requirements for preterm infants: What are the current recommendations for clinical practice? *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 30(1), 44-58. <https://doi.org/10.1177/0884533614563353>

Fok, T. F., Chui, K. K., Cheung, R., Ng, P. C., Cheung, K. L., & Hjelm, M. (2001). Manganese intake and cholestatic jaundice in neonates receiving parenteral nutrition: A randomized controlled study. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*, 90(9), 1009-1015. <https://doi.org/10.1080/080352501316978084>

Freitas, R. G. B. O. N., Nogueira, R. J. N., Antonio, M. A. R. G. M., Barros-Filho, A. de A., & Hessel, G. (2014). Selenium deficiency and the effects of supplementation on preterm infants. *Revista Paulista De Pediatria: Orgao Oficial Da Sociedade De Pediatria De Sao Paulo*, 32(1), 126-135.

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

Gómez López, L. (2017). Indicaciones de la nutrición parenteral. *Nutrición Hospitalaria*, 34(3). <https://doi.org/10.20960/nh.1374>

Gomis Muñoz, F.-S. G. (2002). Encuesta sobre protocolos de elaboración de nutrición parenteral pediátrica y revisión de la idoneidad de sus componentes | Farmacia Hospitalaria [Vol. 26 N|3 pp. 163-170]. Recuperado 12 de septiembre de 2019, de Farmacia Hospitalaria website: <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-hospitalaria-121-resumen-encuesta-sobre-protocolos-elaboracion-nutricion-13118935>

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

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

Grupo de expertos, AMA. (1979). Guidelines for essential trace element preparations for parenteral use. A statement by the Nutrition Advisory Group. American Medical Association. *JPEN. Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 3(4), 263-267. <https://doi.org/10.1177/014860717900300411>

Hardy, G. (2009). Manganese in parenteral nutrition: Who, when, and why should we supplement? *Gastroenterology*, 137(5 Suppl), S29-35. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.011>



Hardy, I. J., Gillanders, L., & Hardy, G. (2008). Is manganese an essential supplement for parenteral nutrition? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 11(3), 289-296. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3282f9e889>

Heyland, D. K., Dhaliwal, R., Suchner, U., & Berger, M. M. (2005). Antioxidant nutrients: A systematic review of trace elements and vitamins in the critically ill patient. *Intensive Care Medicine*, 31(3), 327-337. <https://doi.org/10.1007/s00134-004-2522-z>

Ibrahim, M., de Escobar, G. M., Visser, T. J., Durán, S., van Toor, H., Strachan, J., ... Hume, R. (2003). Iodine deficiency associated with parenteral nutrition in extreme preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 88(1), F56-57. <https://doi.org/10.1136/fn.88.1.f56>

Iinuma, Y., Kubota, M., Uchiyama, M., Yagi, M., Kanada, S., Yamazaki, S., ... Nitta, K. (2003). Whole-blood manganese levels and brain manganese accumulation in children receiving long-term home parenteral nutrition. *Pediatric Surgery International*, 19(4), 268-272. <https://doi.org/10.1007/s00383-002-0929-6>

Jeejeebhoy, K. (2009). Zinc: An essential trace element for parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 137(5 Suppl), S7-12. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.014>

Koletzko, B., Jauch, K. W., Verwied-Jorky, S., Krohn, K., & Mittal, R. (2009). Guidelines on Parenteral Nutrition from the German Society for Nutritional Medicine (DGEM) – Overview. *GMS German Medical Science*, 7, Doc27. <https://doi.org/10.3205/000086>

Koletzko, Berthold. (2005). Early nutrition and its later consequences: New opportunities. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 569, 1-12. [https://doi.org/10.1007/1-4020-3535-7\\_1](https://doi.org/10.1007/1-4020-3535-7_1)

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

Lockitch, G., Godolphin, W., Pendray, M. R., Riddell, D., & Quigley, G. (1983). Serum zinc, copper, retinol-binding protein, prealbumin, and ceruloplasmin concentrations in infants receiving intravenous zinc and copper supplementation. *The Journal of Pediatrics*, 102(2), 304-308. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(83\)80548-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(83)80548-4)

Loui, A., Raab, A., Braetter, P., Obladen, M., & de Braetter, V. N. (2008). Selenium status in term and preterm infants during the first months of life. *European Journal of Clinical Nutrition*, 62(3), 349-355. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602715>

Loui, Andrea, Raab, A., Maier, R. F., Brätter, P., & Obladen, M. (2010). Trace elements and antioxidant enzymes in extremely low birthweight infants. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology: Organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS)*, 24(2), 111-118. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2009.11.004>

Moreno Villares, J. M. (2005). Current use of parenteral nutrition in a pediatric hospital. Comparison to the practise 8 years ago. *Nutricion Hospitalaria*, 20(1), 46-51.



NCBI. (1989). *Trace Elements* (14.<sup>a</sup> ed., Vol. 14). Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218751/>

Nutrient needs and feeding of premature infants. Nutrition Committee, Canadian Paediatric Society. (1995). *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal de l'Association Medicale Canadienne*, 152(11), 1765-1785.

Pedró Giner, C., Cuervas-Mons Vendrell, M., Galera Martínez, R., Gómez López, L., Gomis Muñoz, P., Irastorza Terradillos, I., ... Grupo de Estandarización de la SENPE, S. (2017). Guía de práctica clínica SENPE/SEGHNP/SEFH sobre nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*, 34(3), 745. <https://doi.org/10.20960/nh.1116>

Primo J. (2003). Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día*, 2(2). Recuperado de <http://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:aTVVLzu1Qg0J:www.svpd.org/mbe/niveles-grados.pdf+&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=pe>

Rigo, J., & Senterre, J. (2006). Nutritional needs of premature infants: Current Issues. *The Journal of Pediatrics*, 149(5), S80-S88. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2006.06.057>

Rogahn, J., Ryan, S., Wells, J., Fraser, B., Squire, C., Wild, N., ... Amegavie, L. (2000). Randomised trial of iodine intake and thyroid status in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition*, 83(2), F86-90. <https://doi.org/10.1136/fn.83.2.f86>

Schoenenberger Arnaiz, J. A., & Rodríguez Pozo, A. (2010). Protocolización de la Nutrición Artificial por vía Parenteral: Bases metodológicas y organizativas para el diseño y revisión del proceso. *Nutrición Hospitalaria*, 25(1), 26-33.

Shike, M. (2009). Copper in parenteral nutrition. *Gastroenterology*, 137(5 Suppl), S13-17. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2009.08.017>

Taylor, A., Jones, L., & Osborn, D. (2017). Zinc supplementation of parenteral nutrition in newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012561>

Teng, W., Shan, Z., Teng, X., Guan, H., Li, Y., Teng, D., ... Li, C. (2006). Effect of iodine intake on thyroid diseases in China. *The New England Journal of Medicine*, 354(26), 2783-2793. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa054022>

Thompson, C., & Fuhrman, M. P. (2005). Nutrients and wound healing: Still searching for the magic bullet. *Nutrition in Clinical Practice: Official Publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition*, 20(3), 331-347. <https://doi.org/10.1177/0115426505020003331>

UNICEF. (2019). Nutrition. Recuperado 12 de septiembre de 2019, de UNICEF website: <https://www.unicef.org/nutrition/>

Walsh, V., Brown, J. V. E., & McGuire, W. (2019). Iodine supplementation for the prevention of mortality and adverse neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2, CD005253. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005253.pub3>

WHO. (1996). *Trace elements in human nutrition and health*. Recuperado de <http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241561734/en/>

WHO. (2019). Alimentación del lactante y del niño pequeño. Recuperado 12 de septiembre de 2019, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/infant-and-young-child-feeding>

Williams, F., Hume, R., Ogston, S., Brocklehurst, P., Morgan, K., Juszczak, E., & I2S2 team. (2014). A summary of the iodine supplementation study protocol (I2S2): A UK multicentre randomised controlled trial in preterm infants. *Neonatology*, 105(4), 282-289. <https://doi.org/10.1159/000358247>

Wilmore, D. W., & Dudrick, S. J. (1968). Growth and development of an infant receiving all nutrients exclusively by vein. *JAMA*, 203(10), 860-864.

Wong, T. (2012). Parenteral trace elements in children: Clinical aspects and dosage recommendations. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, 15(6), 649. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283582187>



## IX. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir oligoelementos pediátrico endovenoso que aporte zinc, cobre, manganeso, iodo y selenio, 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:



<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Prematuros menor o igual a 32 semanas y/o menor de 1500 gramos o, Pacientes recién nacidos a término, con patologías gastrointestinales u otros, que no permiten el uso de la nutrición enteral o, Pacientes recién nacidos o lactantes desnutridos
<b>Grupo etario</b>	Recién nacidos hasta 2 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	Lo que dure la nutrición parenteral
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Pacientes con indicación para recibir nutrición parenteral.</li> <li>- Peso al nacer.</li> <li>- Estado nutricional, según la tabla de la OMS y curvas de FENTON.</li> <li>- Edad (días/meses).</li> <li>- Edad gestacional.</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 02</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación del crecimiento talla y perímetro cefálico.</li> <li>- Estado nutricional, según la tabla de la OMS y curvas de FENTON.</li> <li>- Dosaje de hemoglobina</li> <li>- Enfermedad colestásica: bilirrubina directa.</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento.</b>	Cuando el paciente llega a obtener 2/3 de sus requerimientos nutricionales calórico-proteicos vía enteral, se indica la suspensión de la nutrición parenteral.

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

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

**IMPORTANTE:** Con la intención de no alterar la oportunidad del empleo de oligoelementos en pacientes con indicación para recibir nutrición parenteral, los médicos especialistas tratantes deberán completar el reporte mensual de pacientes que recibieron nutrición parenteral con oligoelementos (Anexo N.º 02), en que conste el cumplimiento de las condiciones descritas en el Anexo N.º 01; el Anexo N.º 2 deberá ser enviado de manera mensual por el jefe de servicio o departamento al Comité Farmacoterapéutico. El flujo exacto del uso del producto será coordinado y gestionado internamente por cada establecimiento de salud.



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

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

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	Search trace elements[MeSH Terms]	16396
#2	Search trace element[Title/Abstract]	7863
#3	Search trace element	337842
#4	Search micronutrient[MeSH Terms]	56936
#5	Search micronutrient[Title/Abstract]	8633
#6	Search micronutrient	651093
#7	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6	653264
#8	Search ((nutrition, parenteral[MeSH Terms]) OR parenteral nutrition[Title/Abstract]) OR parenteral nutrition	32544
#9	Search ((infusion, parenteral[MeSH Terms]) OR parenteral infusion[Title/Abstract]) OR parenteral infusion	101898
#10	Search ((nutrition, total parenteral[MeSH Terms]) OR total parenteral nutrition[Title/Abstract]) OR total parenteral nutrition	16214
#11	#8 OR #9 OR #10	130079
#12	Search (Search (Controlled Clinical Trial[pt] OR Clinical Trial[pt] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab]))	35544
#13	Search Systematic[sb]	138637
#14	Search (Search ("Practice Guidelines as Topic"[mesh] OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti]))	4677
#15	#12 OR #13 OR #14	155437
#16	#7 AND #11 AND #15	50

Fechas de búsqueda: 18/09/2019

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

Búsqueda	Descriptores	Resultados
#1	("trace element"):ti,ab,kw	742
#2	MeSH descriptor: [Trace Elements] explode all trees	344
#3	(trace element)	1055
#4	MeSH descriptor: [Micronutrients] explode all trees	3348
#5	MeSH descriptor: [Parenteral Nutrition] explode all trees	1610
#6	MeSH descriptor: [Infusions, Parenteral] explode all trees	12125
#7	MeSH descriptor: [Infusions, Parenteral] explode all trees	497
#8	("parenteral nutrition"):ti,ab,kw	3973
#9	("parenteral nutrition"):ti,ab,kw	537
#10	("parenteral nutrition"):ti,ab,kw	6
#11	#1 OR #2 OR #3	4168
#12	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	16538
#13	#11 AND #12	67

Fechas de búsqueda: 18/09/2019



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

Búsqueda	Descriptor	Resultados
#1	<i>trace element OR micronutrient</i>	660
#2	<i>Parenteral nutrition OR parenteral infusión OR parenterally</i>	29364497
#3	#1 AND #2	930
#4	<i>Pediatric OR neonate</i>	879376
#5	#3 AND #4	179
	SUB FILTROS	22

Fechas de búsqueda: 18/09/2019

