PERÚ | Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo | Seguro Social de Salud EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

V°B° DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - IETSI - ESSALUD - R. ZAVALA

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 020-DETS-IETSI-2021

USO DE LA FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA DE PROTEÍNA CON 30 % O MÁS DE TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA EN EL MANEJO NUTRICIONAL DE NIÑOS MENORES DE CINCO AÑOS, CON CIRROSIS HEPÁTICA COLESTÁSICA, CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO Y POSTRASPLANTADOS HASTA LOS SEIS MESES

V°B° V. PERALTA A.

V°B° E. PEÑA S. GERENTE - IETSI - ESSALUD

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS - DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN - IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD

Setiembre, 2021

EsSalud

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

EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - 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. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
5. Akram Abdul Hernández Vásquez - Equipo Técnico Revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.

REVISOR CLÍNICO

- Ana Beatriz Muñoz Urribarri - Médica Gastroenteróloga Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.
- Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisores clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Uso de la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de triglicéridos de cadena media en el manejo nutricional de niños menores de cinco años, con cirrosis hepática colestásica, candidatos a trasplante hepático y postrasplantados hasta los seis meses. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 020-DETS-IETSI-2021. Lima, Perú. 2021.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
D.E.	Desviación estándar
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
EA	Eventos adversos
ETS	Evaluación de Tecnologías Sanitarias
ECA	Ensayo clínico aleatorizado
ESPGHAN	*European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*
FDA	Food and Drug Administration
GGT	Gamma-glutamil transpeptidasa
GPC	Guía de Práctica Clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IQWiG	*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*
NASPGHAN	*North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition*
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIH	*National Institutes of Health*
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RIC	Rango intercuartílico
RS	Revisiones sistemáticas
SMC	*Scottish Medicines Consortium*
MA	Metaanálisis
TCM	Triglicéridos de cadena media
TCL	Triglicéridos de cadena larga

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO 5

II. INTRODUCCIÓN 9

A. ANTECEDENTES 9

B. ASPECTOS GENERALES 10

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA DE PROTEÍNAS CON 30 % O MÁS DE TCM 12

III. METODOLOGÍA 14

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA 14

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA 14

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS 15

IV. RESULTADOS 16

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA 17

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA 18

i. Guías de práctica clínica 18

ii. Estudios observacionales 20

V. DISCUSIÓN 24

VI. CONCLUSIONES 28

VII. RECOMENDACIONES 31

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 32

IX. ANEXOS 35

ANEXO N° 1: Condiciones de uso 35

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO 36

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La cirrosis hepática es una condición producida por daño hepático crónico que conduce a falla hepática y reemplazo del parénquima hepático por tejido cicatricial. En recién nacidos, se describe una incidencia de aproximadamente 0.8 casos por cada 10,000 y en el Perú no se dispone de estudios epidemiológicos sobre esta patología.

- El trasplante hepático incrementa la sobrevida y calidad de vida de los pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica. La colestasis, una condición que suele presentarse en estos pacientes, limita la absorción de grasas a nivel intestinal; por tal motivo, los pacientes pediátricos candidatos a trasplante hepático o postrasplantados, requieren de un adecuado soporte nutricional para el éxito del trasplante y mejora en los indicadores antropométricos. En la literatura se propone el empleo de fórmulas nutricionales con triglicéridos de cadena media (TCM) para el soporte nutricional de estos pacientes debido a que son absorbidos directamente por el epitelio intestinal y no requieren sales biliares para la digestión y absorción. Actualmente, en EsSalud, no se cuenta con estas fórmulas en caso que lo requieran estos pacientes.

- El objetivo del presente dictamen fue evaluar la eficacia y seguridad del uso de la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM para el manejo nutricional de niños menores de cinco años, con cirrosis hepática colestásica y candidatos a trasplante hepático y postrasplantados hasta los seis meses.

- Tras una búsqueda realizada hasta el 28 de mayo de 2021, se encontró una guía, realizada por la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) y la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN) (Mouzaki et al. 2019) y un estudio observacional prospectivo (Macías-Rosales et al. 2016). Se debe precisar que este estudio no responde a la pregunta PICO de interés del dictamen dado que no evalúa al comparador de interés (nutrición parenteral) si no que evalúa el uso de la fórmula enriquecida con TCM administrada por vía oral o por sonda, en pacientes pediátricos con atresia biliar candidatos a trasplante hepático, de los cuales el 67 % tenía cirrosis hepática.

- La GPC de la NASPGHAN y ESPGHAN recomienda el uso de una fórmula con TCM (30 % al inicio) en niños con enfermedad hepática terminal (cirrosis, en periodo perioperatorio) que no se pueden alimentar con leche materna. En caso de no

obtener resultados adecuados en parámetros antropométricos con esta fórmula, se recomienda suplementar la alimentación con fórmula con TCM en porcentaje alto (al 50 % como valor de referencia) por sonda. En niños postrasplante hepático, la GPC señala que no estaría indicado dar TCM dado que el motivo para indicar productos con TCM se superaría tras el trasplante. Respecto al uso de nutrición parenteral, la guía la recomienda cuando la nutrición enteral no es tolerada o no se alcanza las metas de crecimiento con esta vía de administración. Todas estas recomendaciones se basan en opinión de expertos.

- El estudio observacional de Macías-Rosales et al. (n=15), comparó la nutrición oral versus enteral con una fórmula extensamente hidrolizada de proteína enriquecida con 40 % de TCM durante 12 semanas, en pacientes de 3 a 9 meses con atresia biliar candidatos a trasplante hepático (7 asignados aleatoriamente a recibir la fórmula por vía oral y 8 asignados al grupo vía enteral). Cinco pacientes en cada grupo tenían cirrosis hepática y no se incluyeron pacientes con postrasplante hepático. Se encontró que, el tamaño para la edad presentó un empeoramiento estadísticamente significativo en el grupo de administración oral (-2.4 D.E. a -3.2 D.E., p< 0.001), mientras que no se encontró diferencia en el grupo de administración enteral (-2.4 D.E. a -2.2 D.E., p=0.697). Respecto a la circunferencia de la cabeza para la edad, en el grupo de administración oral se presentó un empeoramiento estadísticamente significativo (-1.5 D.E. a -2.1 D.E., p<0.001), no existiendo diferencia estadísticamente significativa para el grupo de administración enteral (-1.9 D.E. a -2.1 D.E., p = 0.650). Para el indicador peso para la talla, en el grupo de administración oral se pasó de -0.7 D.E. a -0.6 y de -1.1 D.E. a -0.7 D.E., en el grupo de administración enteral (no se reportó los valores de p, los autores indicaron que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas). No se reportó resultados sobre mortalidad. Respecto a la seguridad, se reportó que, en el grupo con administración por vía oral (n=7), se presentó diarrea en 3 pacientes y otros 3 presentaron distención y vómitos. En el grupo de administración por vía enteral (n=8), todos los pacientes presentaron diarrea y 4 presentaron distención y vómitos. No se reportó resultados de eventos adversos serios.

- El estudio de Macías-Rosales et al., presenta limitaciones metodológicas tales como la falta de un grupo control, que no permite atribuir causalidad al uso de la fórmula evaluada, un periodo de seguimiento corto (12 semanas), el no registro de datos de mortalidad y eventos adversos serios. Asimismo, se presentan limitaciones para extrapolar los resultados a la población de interés del dictamen tales como no incluir participantes postrasplante hepático e incluir únicamente a pacientes pediátricos entre los 3 a 9 meses.

- A pesar de la limitada evidencia, los especialistas clínicos de EsSalud, mencionan que el empleo de una fórmula nutricional con 30 % o más de TCM sería de utilidad en la población de interés de la pregunta PICO propuesta, para brindar un adecuado soporte nutricional en pacientes con cirrosis colestásica, condición necesaria para el éxito del trasplante y alcanzar adecuados valores en indicadores antropométricos postrasplante hepático. Lo mencionado se condice con lo señalado en la guía de NASPGHAN y ESPGHAN y en la literatura, donde se indica que el uso de fórmulas con alto porcentaje de TCM en esta población, sería una alternativa nutricional útil dado que los TCM no requieren sales biliares para su digestión y absorción a nivel intestinal, y permitiría alcanzar indicadores antropométricos adecuados en pacientes con estas condiciones clínicas. Sin embargo, en EsSalud no existe un producto nutricional con el cual suplir de forma adecuada los requerimientos nutricionales de los pacientes con cirrosis hepática y colestasis candidatos a trasplante o postrasplantados, considerando que la nutrición parenteral en estos pacientes podría agravar la colestasis debido a un proceso multifactorial inflamatorio/cirrótico a nivel hepático. Finalmente, los especialistas mencionan tener experiencia en el uso de estas fórmulas, con resultados favorables en el control de indicadores antropométricos y una buena tolerancia al producto.

- Con lo descrito previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) En el contexto de EsSalud, existe un vacío terapéutico para la población objetivo, ii) La importancia de asegurar la administración de grasas en forma de TCM en pacientes pediátricos con cirrosis hepática, dado que los TCM ayudan en la absorción de nutrientes en pacientes con colestasis, quienes poseen una disminución en la producción y circulación de las sales biliares (elemento fundamental para la absorción de nutrientes), iii) El uso continuo de nutrición parenteral podría agravar los problemas de colestasis y otros problemas de salud, iv) Lo señalado por la GPC de NASPGHAN y ESPGHAN, la cual incluye a la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % a más de TCM como recomendación para su uso en pacientes candidatos a trasplante hepático, mientras que para niños postrasplante hepático, señala que no se debería indicar TCM dado que el motivo para indicar productos con TCM (malabsorción de grasas) ya estaría superado tras el trasplante, y v) Incluir TCM como parte del esquema nutricional de pacientes con cirrosis y colestasis candidatos a trasplante hepático, cuenta con plausibilidad biológica para pensar que su uso podría incrementar la absorción de nutrientes y mejorar el estado nutricional, mientras que el paciente está a la espera del trasplante hepático, dado que la malnutrición es un factor de riesgo para el éxito del trasplante; lo cual va en línea con lo recomendado por la guía de NASPGHAN y ESPGHAN y por los expertos clínicos de EsSalud.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI aprueba el uso de fórmula extensamente hidrolizada de proteína con alto porcentaje de TCM (30 % o más) en pacientes pediátricos con diagnóstico de cirrosis hepática colestásica candidatos a trasplante hepático, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de triglicéridos de cadena media (TCM), en comparación con la mejor terapia de soporte nutricional, para preservar y/o mejorar el estado nutricional de niños menores de cinco años, con cirrosis hepática, con colestasis y candidatos a trasplante y postrasplantados hasta los seis meses. Esta evaluación se realiza a partir de la solicitud planteada por la Dra. Ana Beatriz Muñoz Urribarri y la Dra. Hilda Paitanmala Montero, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, quienes siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envían al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio de la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM, según la siguiente pregunta PICO:

Tabla 1. Pregunta PICO inicial planteada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Niños con hepatopatía crónica (cirróticos) y menores de 5 años candidatos a trasplante hepático.
I	Fórmula hidrolizada extensa de proteína ≥ 50 % triglicéridos de cadena media
C	No existe
O	Recuperación nutricional del paciente según los siguientes parámetros: 1. Ganancia de peso seco sin edemas ni ascitis 2. Mejoría de albúmina sérica 3. Disminución de requerimiento de albúmina exógena

Con el objetivo de precisar la pregunta PICO del presente dictamen, se llevaron a cabo reuniones técnicas con la participación de la Dra. Ana Beatriz Muñoz Urribarri, Dra. Hilda Paitanmala Montero, y Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médicos especialistas en Pediatría y Gastroenterología Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas permitieron ajustar los términos de la pregunta PICO original para satisfacer la necesidad del caso del paciente que motivó la solicitud y las necesidades de otros con similar condición clínica. Así, la versión final de la pregunta PICO para la presente evaluación fue la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con los especialistas

P	Pacientes menores de cinco años, con cirrosis hepática, con colestasis y que sean candidatos a trasplante hepático o postrasplantados hasta los seis meses
I	Fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM (vía oral o sonda)
C	Mejor terapia de soporte nutricional*
O	- Estado nutricional: peso magro, talla para la edad, perímetro cefálico - Función hepática: GGT, bilirrubina, albumina - Mortalidad - Eventos adversos

(*) La mejor terapia de soporte nutricional disponible en EsSalud es la nutrición parenteral.

B. ASPECTOS GENERALES

La cirrosis hepática es una enfermedad hepática crónica producida por el reemplazo del parénquima hepático por tejido cicatricial que puede conducir a falla hepática. En niños, las causas más frecuentes de cirrosis hepática que conlleva a trasplante hepático son las alteraciones extrahepáticas como la atresia biliar (Sanchez-Valle et al. 2017), cuya incidencia se encuentra entre los 0.73 casos por cada 10 000 recién nacidos vivos (Yoon et al. 1997) y 1.79 casos por cada 20 000 recién nacidos vivos (Lin et al. 2011), según estudios realizados en EE. UU. y Taiwán, respectivamente. Otras causas menos frecuentes incluyen: alteraciones intrahepáticas como el síndrome de Alagille, colangitis esclerosante, colestasis intrahepática familiar progresiva; y a causas metabólicas como la enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-anti-tripsina, síndrome de Crigler-Najjar, y errores innatos del metabolismo (Sanchez-Valle et al. 2017; Lakshminarayanan and Davenport 2016). En el Perú no se disponen de estudios sobre la prevalencia o incidencia de la cirrosis hepática en la población pediátrica.

Las enfermedades hepáticas crónicas como la cirrosis hepática conlleva a una síntesis deficiente de proteínas séricas y factores de coagulación, regulación inadecuada de la glucemia y de metabolismo del amoníaco, así como una secreción de bilis deficiente y colestasis (Sokal et al. 2008). Específicamente, los niños con enfermedad hepática crónica presentan malnutrición por distintos factores, incluyendo el no poder consumir las calorías adecuadas para sus necesidades energéticas debido a anorexia, cambios en la percepción del gusto, saciedad temprana y náuseas y vómitos (Nightingale and Ng 2009). Asimismo, suelen presentar un aumento en las necesidades energéticas de hasta un 140 % en comparación con los niños sin la enfermedad (Pierro et al. 1989; Cortez et al. 2010).

Adicionado a las pocas reservas de glucógeno debido a su condición crónica, así como a la hipoglucemia por la pérdida significativa de hepatocitos (Nightingale and Ng 2009), también presentan limitada capacidad para la síntesis de proteínas debido a la menor disponibilidad de sustrato para su producción, la disminución de la función de los hepatocitos y el aumento del catabolismo (Nightingale and Ng 2009). En relación a las grasas, la colestasis implica una absorción disminuida de grasas debido a la disminución del suministro de sales biliares al intestino delgado (lugar de la absorción de las grasas), lo que disminuye la solubilización micelar a este nivel, y con ello, la absorción de triglicéridos de cadena larga (TCL), los que suelen representar más del 50 % de grasas de la dieta (Duggan et al. 2016). Dado que la desnutrición en estos pacientes afecta negativamente su crecimiento y desarrollo neurocognitivo, se requiere un manejo y soporte nutricional apropiado para corregir las deficiencias nutricionales.

Además, la enfermedad hepática crónica conlleva a un proceso de destrucción y regeneración progresiva del parénquima hepático que deriva en cirrosis y deterioro irreversible de la función hepática. El trasplante hepático es un tratamiento quirúrgico para pacientes pediátricos con cirrosis hepática, que incrementa la sobrevida y calidad de vida de los pacientes que reciben este tipo de terapia al recuperarse la función hepática; sin embargo, durante la espera y posterior al trasplante requieren de un adecuado soporte nutricional. En la literatura se señala que, la malnutrición es un factor de riesgo para la morbilidad y mortalidad relacionada al trasplante hepático (Yang et al. 2017; Rodeck et al. 1996; Barshes et al. 2006; Chin et al. 1991). Asimismo, se describe que el estado nutricional preoperatorio influye en el crecimiento posoperatorio, siendo que los niños con más retraso en el crecimiento (desviaciones estándar [DE]: > -2) crecen más rápidamente después de un trasplante, pero no lograrían alcanzar una estatura normal, mientras que para los niños que tienen menos retraso en el crecimiento, aunque su velocidad de crecimiento inicial después del trasplante es más lenta, lograrían alcanzar un crecimiento normal (Bartosh et al. 1999).

El aporte de grasas en la dieta es un elemento importante en el manejo nutricional de pacientes con cirrosis en el periodo peritrasplante. Una condición que suele acompañar a la enfermedad hepática crónica pediátrica es la colestasis, la que implica una disminución o la ausencia de flujo normal de la bilis hacia el duodeno, con la consiguiente reducción de la absorción de grasas a nivel intestinal (Kriegermeier and Green 2020). Por ello, en los pacientes con colestasis, se propone el soporte nutricional con grasas tipo triglicéridos de cadena media (TCM), dado que no requieren solubilización micelar (disminuida o ausente en pacientes con cirrosis hepática colestásica) para ser transportados al enterocito y son absorbidos hasta un 95 % en niños con un alto grado de colestasis, lo que los diferencia de los TCL, los cuales si requieren solubilización micelar para su absorción a nivel intestinal (Carey, Small, and Bliss 1983; Yang et al. 2017). Por lo descrito, los TCM serían una

alternativa en el manejo nutricional en niños con enfermedad hepática crónica y colestasis, para los que la absorción de TCL está limitada. De este modo, los TCM deben representar la mayor parte de los lípidos ingeridos (entre el 30 % y 50 %) en estos pacientes, dado que no requieren sales biliares para su digestión y absorción (Pinto 2015).

El Petitorio farmacológico de EsSalud no cuenta con una fórmula nutricional enriquecida con TCM para el soporte nutricional de pacientes pediátricos con cirrosis hepática y que se encuentran a la espera de trasplante hepático o ya recibieron el trasplante hepático. Los especialistas de la institución manifiestan en su solicitud que dicha fórmula tendría utilidad en pacientes con malabsorción intestinal, como sucede en pacientes pediátricos que presentan cirrosis hepática terminal, los cuales necesitan de un soporte nutricional antes y después del trasplante, para asegurar una recuperación exitosa. Además, los especialistas señalan que, ante la ausencia de una fórmula nutricional para pacientes pediátricos con cirrosis en la institución, la opción nutricional disponible para estos pacientes sería la nutrición parenteral. Este tipo de nutrición puede generar complicaciones al incrementar la colestasis cuando se usa de forma prolongada (Beath and Kelly 2016; Kelly 1998), lo que empeoraría la absorción de grasas, reducción del crecimiento y desarrollo del niño. Sobre lo descrito por los especialistas, la literatura señala que, a razón de distintos factores incluyendo la inmadurez del hígado y la acumulación de elementos traza en las vías biliares, se produciría un proceso inflamatorio/cirrótico a nivel hepático que condiciona la presencia de colestasis en pacientes con uso prolongado de nutrición parenteral (Orso et al. 2016; Sheard and Kleinman 1987; Burjonrappa and Miller 2012). Por lo señalado, los especialistas indican que sería esperable que el soporte nutricional con la fórmula enriquecida con TCM favorecería el mantener y/o mejorar indicadores antropométricos en pacientes con cirrosis candidatos a trasplante y postrasplantados

En ese sentido, el presente dictamen tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del uso de la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de triglicéridos de cadena media en el manejo nutricional de niños menores de cinco años, con cirrosis hepática colestásica, candidatos a trasplante hepático y postrasplantados.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA DE PROTEÍNAS CON 30 % O MÁS DE TCM

La fórmula extensamente hidrolizada de proteínas con 30 % o más de TCM es un producto nutricional cuyo propósito es proveer las proteínas y ácidos grasos a los pacientes con cirrosis hepática y atresia biliar (debido a la mala digestión y malabsorción de las grasas). Al no requerir sales biliares para su absorción, los TCM representan una alternativa para el

esquema nutricional para pacientes con enfermedad hepática terminal y colestasis (Mouzaki et al. 2019).

La Food and Drug Administration (FDA) de los EE. UU. señala que las fórmulas infantiles están exentas de ser evaluadas para aprobar su comercialización. Según la reglamentación publicada en el portal web de la FDA, aquellas fórmulas infantiles destinadas para la administración a recién nacidos con errores innatos del metabolismo, bajo peso al nacer u otras condiciones médicas inusuales, se encuentran exentas de aprobación por la FDA (Food and Drug Administration 2019). Es decir, se aprueba su uso para comercialización sin un proceso de evaluación basada en estudios clínicos que demuestren ser eficaces y seguras.

Respecto al costo de la tecnología, el precio de la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM no está disponible en el Observatorio de precios de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas 2021). Asimismo, no se encontró información sobre el precio de la tecnología a nivel institucional (Sistema de información SAP de EsSalud) ni en portales web de la región sobre precios de tecnologías sanitarias. Por ello, se revisó la solicitud enviada al IETSI, en la cual los médicos especialistas proponen el uso de una fórmula extensamente hidrolizada de proteínas con 50 % o más de TCM (en presentación de lata con 400 gramos). En este documento se indica que, el costo de tratamiento por 6 meses, a dosis de 150 gramos/día, sería de S/ 900.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva y jerárquica de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad del uso de fórmulas extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM en el manejo nutricional de niños menores de cinco años, con cirrosis hepática, con colestasis y candidatos a trasplante hepático, y postrasplantados hasta los seis meses.

Para la identificación de documentos, se llevó a cabo una búsqueda de evidencia en las siguientes bases de datos: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual en las páginas web de los grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) y evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS), incluyendo: el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), el Scottish Medicines Consortium (SMC), la Haute Authorité de Santé (HAS), el Institute for Clinical and Economic Review (ICER), el Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWIG) y el Ministerio de Salud del Perú (MINSA), el repositorio electrónico BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas) y sitios web de sociedades o instituciones especializadas en nutrición en pediatría, tales como: la European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), y la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). Por último, se realizó una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health (https://clinicaltrials.gov/) e International Clinical Trials Registry Platform de la Organización Mundial de la Salud (http://apps.who.int/trialsearch/) para la identificación de registros de ensayos clínicos acerca de la tecnología de evaluación.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO de interés del presente dictamen, se realizaron búsquedas bibliográficas que incluyeron términos controlados y términos de lenguaje libre relacionados con la población y la intervención de interés, junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas utilizadas. Asimismo, se generó una alerta diaria vía correo electrónico en

PubMed con el objetivo de identificar estudios publicados posteriormente al 10 de mayo de 2021 (fecha de las búsquedas en las bases de datos) y se actualizaron las búsquedas al 28 de mayo de 2021 en cada una de las bases de datos.

Las estrategias de búsqueda en PubMed, The Cochrane Library y LILACS, junto con el número de registros obtenidos, se encuentran en la Tabla 1 a 3 del Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

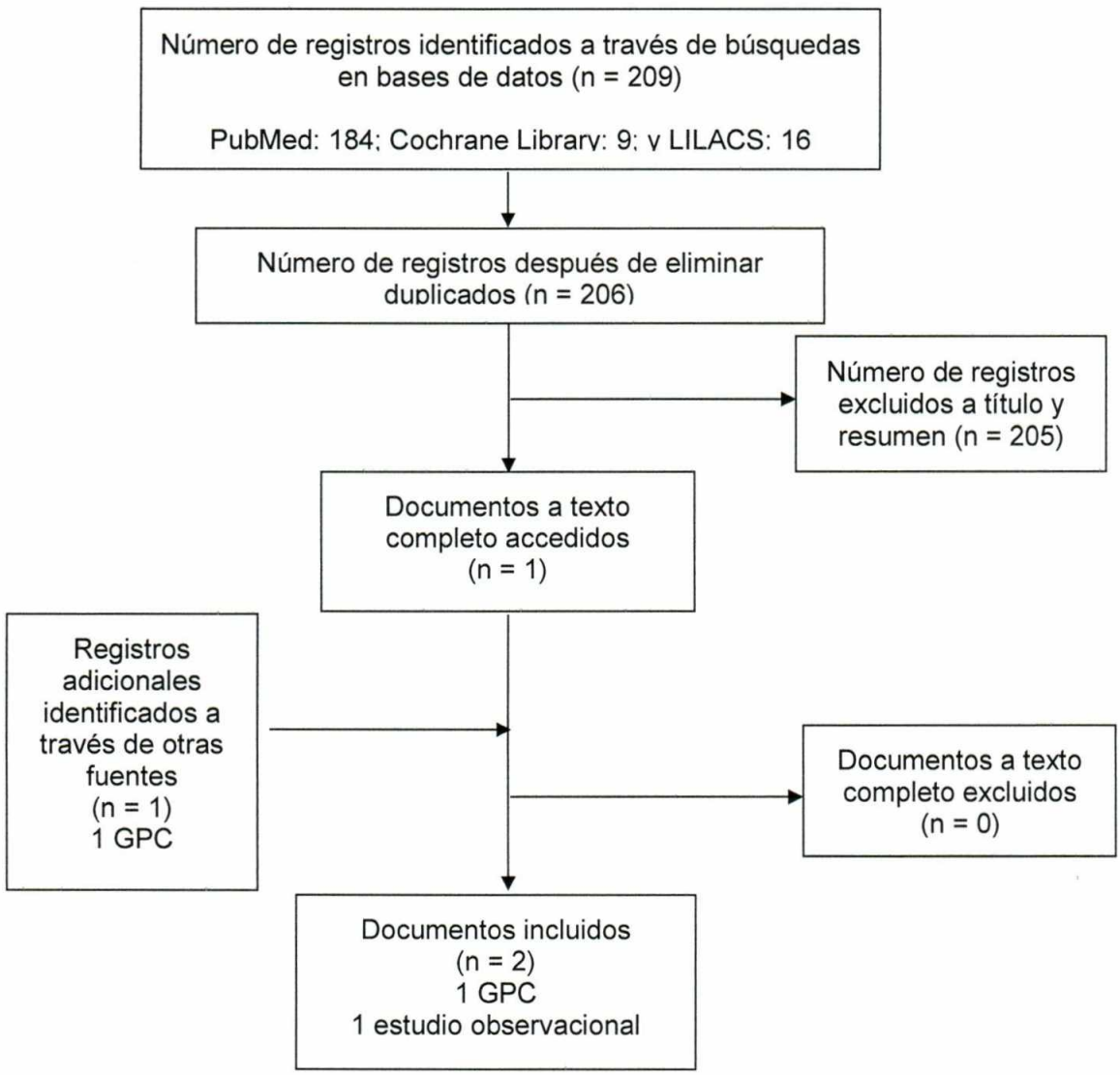
La búsqueda bibliográfica se centró en GPC, ETS y revisiones sistemáticas (RS) de ensayos clínicos con y sin metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) fase III. En el presente dictamen, ante la ausencia de ECA fase III que respondan a la pregunta PICO de interés, los criterios de elegibilidad se ampliaron para poder incluir otros tipos de estudios (ECA fase II, estudios observacionales) que comparen el uso de las formulas nutricionales versus la mejor terapia de soporte nutricional; o en su ausencia a ensayos clínicos sin grupo de comparación.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes, proceso realizado por dos evaluadores de manera independiente empleando el aplicativo web Rayyan (https://www.rayyan.ai/). Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían de mayor información para decidir su inclusión. Para la segunda fase, todos los documentos seleccionados en la primera fase fueron revisados a texto completo por un evaluador.

La selección final de la evidencia incluida en el presente dictamen está descrita en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



GPC: guía de práctica clínica

A. SINOPSIS DE LOS RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

A continuación, se presenta la sinopsis de la evidencia incluida siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad y según el tipo de publicación.

Guías de práctica clínica

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2019). Nutrition support of children with chronic liver diseases: A joint position paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (Mouzaki et al. 2019).

Evaluación de tecnologías sanitarias

No se encontraron ETS que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

Revisiones sistemáticas

No se encontraron RS que respondan a la pregunta PICO.

Ensayos clínicos

No se encontraron ECA que respondan a la pregunta PICO.

Ensayos clínicos en desarrollo o no publicados

No se encontraron estudios que actualmente estén en desarrollo o que hayan sido terminados, pero cuyos resultados no hayan sido publicados, relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

Estudios observacionales

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia:

- Macías-Rosales et al., 2016. Effectiveness of enteral versus oral nutrition with a medium-chain triglyceride formula to prevent malnutrition and growth impairment in infants with biliary atresia (Macías-Rosales et al. 2016).

B. DESCRIPCIÓN DE LA EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (2019) Nutrition support of children with chronic liver diseases: A joint position paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (Mouzaki et al. 2019)

Esta GPC fue elaborada por la NASPGHAN y la ESPGHAN con el objetivo de establecer pautas para el manejo clínico de pacientes pediátricos con enfermedad hepática crónica. Dentro del espectro de enfermedades pediátricas que cubre esta GPC, se incluyeron a la cirrosis hepática secundaria a enfermedad hepática crónica (como las enfermedades intra y extrahepáticas) y a enfermedades metabólicas que derivan en trasplante hepático. Para la elaboración de esta guía, los autores realizaron una búsqueda bibliográfica en las bases de datos: PubMed, Scopus, CINAHL y Embase, hasta diciembre del 2018. Además, los autores señalaron que se excluyó como evidencia a las revisiones narrativas, reportes de caso y evidencia en cualquier idioma diferente al inglés. Cabe precisar que, las recomendaciones de esta GPC no cuentan con gradación de la fuerza de recomendación o la calidad de la evidencia.

Recomendaciones

La guía señala que en niños (no específica una edad o rango de edades) con enfermedad hepática terminal (cirrosis, en periodo perioperatorio) que no se pueden alimentar con leche materna, se puede emplear la fórmula con TCM (30 % al inicio) o emplear fórmulas nutricionales convencionales suplementadas con fuentes de TCM para alcanzar las concentraciones calóricas requeridas.

En caso el niño (no específica una edad o rango de edades) presente tendencias subóptimas en parámetros antropométricos con la leche materna o las fórmulas (que incluyen TCM o suplementadas con fuentes de TCM) antes mencionadas, se puede suplementar la alimentación con fórmula con TCM en porcentaje alto (al 50 % como valor de referencia) por sonda nasogástrica o nasoyeyunal. Cabe precisar que, para estas recomendaciones, la guía no basa sus recomendaciones en estudios. En niños postrasplante hepático, la guía señala que ya no estaría indicado dar productos con altos porcentajes de TCM como parte del esquema nutricional dado que el motivo para indicar la administración de productos con TCM (malabsorción por problemas hepáticos) ya estaría

superado luego del trasplante. Respecto a esta última recomendación, la GPC no señala si esta recomendación se aplica inmediatamente después del trasplante o desde un punto específico en el tiempo posterior al trasplante ni los estudios que la respaldan. En relación al uso de nutrición parenteral, la guía señala que esta puede ser usada cuando la nutrición enteral no es tolerada o no se alcanza las metas de crecimiento con esta vía de administración. Esta recomendación tampoco se sustenta en evidencia.

Finalmente, dentro del flujograma de la Figura 2, se plantea iniciar con una fórmula nutricional con 30 % de TCM en infantes con enfermedad hepática avanzada y esta se podría incrementar al 50 %, si hay una disminución en parámetros antropométricos o si no hay evidencia de mejoría.

Análisis

Si bien se realizó una RS, el documento carece de una descripción clara sobre el empleo de estas bases de datos bibliográficas y la selección de los estudios utilizados para establecer las recomendaciones (siendo además que las recomendaciones establecidas no cuentan con gradación de la fuerza de recomendación o la calidad de la evidencia). Adicionalmente, la GPC no contó con un proceso de revisión externa ni cuenta con un plan de actualización a futuro. Respecto a potenciales conflictos de interés, dos de los nueve autores que elaboraron la guía, manifestaron recibir honorarios de parte de Nutricia y Nestlé (fabricantes de fórmulas nutricionales. La GPC no especifica si los demás autores tuvieron conflictos de interés.

De este modo, la GPC de NASPGHAN y ESPGHAN recomienda el uso de fórmulas enriquecidas con TCM (30 % a más) para niños con cirrosis hepática que no se puedan alimentar con leche materna o sin un adecuado crecimiento según los indicadores antropométricos. Para los pacientes pediátricos postrasplante hepático, la guía no recomienda continuar con el uso de fórmulas con alto porcentaje de TCM dado que el trasplante hepático retiraría la necesidad de brindar un mayor aporte calórico con este tipo de grasas. Respecto a la nutrición parenteral, la guía indica que esta puede usarse cuando no se tolera o no se alcanzan las metas de crecimiento con una nutrición enteral.

ii. Estudios observacionales

Macías-Rosales et al. Effectiveness of Enteral Versus Oral Nutrition With a Medium-Chain Triglyceride Formula to Prevent Malnutrition and Growth Impairment in Infants With Biliary Atresia. (Macías-Rosales et al. 2016)

El objetivo de este estudio observacional prospectivo fue comparar la efectividad de la nutrición con fórmulas enriquecidas con TCM por vía oral versus la vía enteral (sonda nasogástrica y bomba de infusión enteral), en niños con enfermedad hepática (atresia biliar) en espera de trasplante hepático.

Las edades de los pacientes fueron entre los 3 a 9 meses. En total, ingresaron 15 pacientes con diagnóstico de atresia biliar (criterio de inclusión). El diagnóstico de atresia biliar fue realizado por laparotomía y exploración quirúrgica del sistema portal, colangiografía intraoperatoria y biopsia hepática. Los niños con peso al nacer menor de 2500 g o recién nacidos con malformaciones congénitas fueron excluidos del estudio. Los participantes del estudio no habían sido intervenidos previamente para corrección de la atresia biliar y se encontraban a la espera de un trasplante hepático. Los autores no reportaron conflictos de interés.

Los pacientes fueron asignados a dos grupos, aquellos que recibieron una fórmula enriquecida con TCM por vía oral y los que la recibieron por vía enteral, durante un periodo de 12 semanas. La fórmula administrada contenía un hidrolizado de proteínas y un 40 % de TCM. Conteniendo proteínas en 720 kcal (24.7 g) por cada 1 litro de fórmula, y TCM en 13.37 g por cada litro de fórmula reconstituida lo que equivaldría a 675 kcal (1.98 g de TCM se encuentran presentes en 100 kcal). Los desenlaces del estudio fueron la evaluación del estado nutricional y falla en el crecimiento evaluado mediante la medición antropométrica cada dos semanas, además de pruebas de laboratorio tomadas al inicio y fin del estudio (semana 12). Para medir la desnutrición, se utilizaron los Z-scores de talla para la edad, y peso para la edad según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud para el año 2006.

El peso de los pacientes fue medido sin pañal y se redondeó el peso a los 10 g más cercanos. La talla se obtuvo en la posición reclinada utilizando un infantómetro (SECA Infantometer 416, CA, EE. UU.). Para ello, un asistente sostuvo la cabeza del niño y el examinador enderezó las piernas del menor, con los dedos hacia arriba, colocando el reposapiés contra los pies. La longitud se registró con una precisión de 0.1 cm. En cuanto a la evaluación de la seguridad, se instruyó a los padres a comunicar por teléfono la aparición de eventos adversos (EA) como fiebre, distención abdominal, vómitos, diarrea, rinorrea, tos, y dificultad para respirar. Los pacientes fueron evaluados cada dos semanas

por personal médico capacitado. En el estudio se precisó que se instruyó a los padres durante tres a cinco días para administrar adecuadamente la nutrición enteral en los pacientes en casa. La administración de la fórmula por vía oral fue a demanda, pero con una recomendación de 5 a 7 onzas de fórmula cada 4 horas. El tamaño de muestra se realizó tomando como base la circunferencia de la mitad del brazo realizada en estudios locales previos, considerando un alfa de 95 % y un poder del 80 %. Donde se obtuvo un tamaño de muestra de 8 pacientes por cada brazo de intervención, quienes ingresaron de manera consecutiva al estudio.

De un total de 15 pacientes enrolados, 7 fueron asignados aleatoriamente a recibir la fórmula por vía oral (grupo control), mientras que 8 la recibieron por vía enteral (grupo de intervención); asimismo, la media de edad fue 5.5 meses (rango intercuartílico [RIC]: 4 a 6) versus cinco meses (RIC: 4 a 7), respectivamente (p = 0.517). Cinco pacientes en cada grupo tenían cirrosis hepática.

Resultados

A continuación, se reportan los resultados de los desenlaces contemplados en la pregunta PICO. Entre ellos tenemos a resultados de eficacia (niveles de albúmina, peso magro, sobrevida global, sobrevida libre de progresión), y los de seguridad (eventos adversos), evaluados en la población del estudio.

Nivel de albúmina

Se encontró que, en el grupo de administración oral de la fórmula, la mediana del nivel de albúmina en la línea base fue de 3.3 g/dL (RIC: 3.1 a 3.7), siendo el valor a las 12 semanas de 3.0 g/dL (RIC: 2.6 a 3.8). En el grupo de administración enteral, en la línea base fue de 3.2 g/dL (RIC: 3.1 a 3.3) y de 2.8 g/dL (RIC: 2.7 a 3) a la semana 12. En la comparación entre los grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio en la línea basal (p = 0.613) ni en la semana 12 (p = 0.779).

Indicadores antropométricos

Sobre los resultados en parámetros antropométricos, se encontró que en el indicador tamaño para la edad en el grupo que recibió la fórmula por vía oral pasó de -2.4 desviación estándar [D.E.] (RIC: -1.1 a -2.7) en la línea base del estudio a -3.2 D.E. (RIC: -3 a -3.5) a la semana 12, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre estas medidas (p< 0.001). Para el grupo que recibió la fórmula vía enteral, se pasó de -2.4 D.E. (RIC: -1.1 a -2.9) en la línea base del estudio a -2.2 D.E. (RIC: -1.1 a -3.7) a las 12 semanas, no existiendo diferencias entre estas medidas (p = 0.697). En el indicador circunferencia de la cabeza para la edad, en el grupo de administración oral de la fórmula, se pasó de -1.5 D.E.

(RIC: 0.7 a -3.1) en la línea base a -2.1 D.E. (RIC: -1.7 a -3.8) en la semana 12, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre estas dos medidas ($p < 0.001$). En el grupo de administración enteral de la fórmula, se pasó de -1.9 D.E. (RIC: -1 to -3.1) en la línea base a -2.1 D.E. (RIC: 0.9 a -3.2) a las 12 semanas, no existiendo diferencias entre estas dos medidas ($p = 0.650$). Para el indicador peso para la talla, en el grupo de administración oral, se tuvo un valor en la línea base de -0.7 (RIC: -0.3 a -1.0) y a las 12 semanas de -0.6 (RIC: 0.1 a -1.5). En el grupo de administración enteral el valor en la línea base fue de -1.1 (RIC: 0.02 a -1.9) y a la semana 12 de -0.7 (IQR: -0.5 a -1). Para ambos grupos, se indicó que las diferencias entre la línea base y la semana 12 no fueron estadísticamente significativas, aunque no se presentan los valores de p de las pruebas realizadas.

Mortalidad

No se reportaron muertes en el estudio.

Eventos adversos

Dentro de los EA, en el grupo con administración de la fórmula por vía oral, se presentó diarrea en 3/8 pacientes y 3 presentaron distención y vómitos. Cabe precisar que, en la sección de resultados para los eventos adversos se menciona que se incluyeron 8 pacientes cuando en la sección de métodos y tablas se indican que fueron 7 pacientes los que recibieron la fórmula por vía oral. En el grupo de administración por vía enteral, todos los pacientes (8/8) presentaron diarrea y 4/8 presentaron distención y vómitos. No se reportó resultados sobre eventos adversos serios.

Análisis crítico

Este estudio no fue diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM en comparación con la mejor terapia de soporte nutricional en pacientes que lo requieran, si no que compara el uso de la fórmula nutricional con TCM por vía oral frente al uso vía enteral en el estado nutricional y el crecimiento. Así, al no tener un grupo control (no uso de fórmulas), no permite establecer causalidad uso de la fórmula nutricional y los resultados observados en los indicadores antropométricos.

En cuanto a los desenlaces de interés, se encontró un empeoramiento en indicadores antropométricos tales como el tamaño para la edad y circunferencia de cabeza para la edad en el grupo que recibió la fórmula por vía oral comparado al grupo que la recibió por vía enteral, siendo que, en este último, no se presentó diferencias entre la línea base y la semana 12 de estudio. Para el indicador peso para la talla, no se presentó diferencias en el

periodo de estudio para ambos grupos. Estos resultados indicarían que el empleo de la formula con TCM por vía enteral, si bien no mejora indicadores antropométricos de desnutrición crónica (perímetro cefálico para la edad y tamaño para la edad), brindaría un posible beneficio en mantener estos indicadores comparado con la administración por vía oral, donde se observó empeoramiento. Por otro lado, no se encontró diferencia en la mediana de albúmina antes y después de la administración de la fórmula enriquecida con alto porcentaje de TCM en los grupos de administración por vía oral o enteral. Finalmente, algunos desenlaces de interés propuestos en la pregunta PICO del dictamen como nivel de gamma-glutamil transpeptidasa, bilirrubinas y la mortalidad no fueron evaluados en el estudio. De este modo, los resultados de este estudio prospectivo indicarían que se presenta un menor deterioro en indicadores antropométricos en los pacientes que reciben la formula con TCM por vía enteral comparada a la administración por vía oral.

En cuanto a la seguridad, no se presentó ninguna muerte en este estudio. Los EA encontrados fueron diarrea, distensión abdominal y vómitos. En el grupo que recibió la fórmula por vía enteral, todos los participantes presentaron diarrea, mientras que este EA se presentó en la mitad de pacientes que recibieron la fórmula por vía oral. De este modo, se presentarían más eventos adversos gastrointestinales en los pacientes que presentan una administración por vía enteral de la fórmula con TCM, comparada con los que la recibieron por vía oral.

Este estudio presenta algunas limitaciones, incluyendo un periodo de seguimiento corto (12 semanas) que no permite conocer los resultados a largo plazo del uso de la fórmula con TCM en una enfermedad crónica y de larga evolución. Asimismo, no se puede aseverar que los resultados de la hipoalbuminemia y el estado nutricional a las 12 semanas de la intervención sean atribuidos únicamente a la administración de la fórmula enriquecida con 40 % de TCM, dado que no se consideró otros potenciales confusores. De igual forma, existe un limitado detalle sobre el reporte de eventos adversos, incluyendo el no registró de resultados sobre eventos adversos serios. Adicionalmente, dado que no se incluyó participantes postrasplantes hepático, no se cuenta con datos sobre el estado nutricional, función hepática, mortalidad y eventos adversos del empleo de la fórmula nutricional en pacientes postrasplantados. Además, se incluyeron solamente a pacientes lactantes entre los 3 a 9 meses, que son un subgrupo de la población de interés en el presente dictamen (menores de 5 años de edad). Finalmente, respecto a la seguridad, los datos sobre eventos adversos se obtuvieron mediante autorreporte por los padres, lo que conlleva a sesgo de información.

V. DISCUSIÓN

El presente dictamen tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre el uso de la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM en el manejo nutricional de niños menores de 5 años, con cirrosis hepática colestásica, candidatos a trasplante hepático y postrasplantados. Los desenlaces de interés fueron: el estado nutricional (peso magro, talla para la edad, perímetro cefálico), función hepática (gamma-glutamil transpeptidasa, bilirrubina, albúmina), mortalidad y eventos adversos.

La búsqueda de la evidencia disponible hasta mayo de 2021, no identificó algún estudio que permita determinar la eficacia y seguridad del uso de una fórmula nutricional con TCM frente a la nutrición parenteral (grupo control propuesto en la PICO del presente dictamen) u otro control. Se incluyó en el análisis dos documentos: una GPC elaborada por la NASPGHAN y ESPGHAN (Mouzaki et al. 2019), la cual brinda recomendaciones para pacientes pediátricos candidatos a trasplante hepático y un estudio prospectivo publicado por Macías-Rosales et al (Macías-Rosales et al. 2016). Este último estudio tuvo como objetivo comparar los resultados de eficacia en parámetros antropométricos y seguridad del uso de una fórmula con TCM al 40 % según el tipo de vía de administración (oral o por sonda) en pacientes con atresia biliar (incluyendo pacientes con cirrosis), siendo incluido por brindar información sobre la eficacia y seguridad del empleo de una fórmula con TCM en pacientes con cirrosis hepática.

La guía de la NASPGHAN y ESPGHAN (Mouzaki et al. 2019), recomienda el empleo de una fórmula con TCM (30 % a más) o fórmulas nutricionales convencionales suplementadas con fuentes de TCM en niños con enfermedad hepática terminal (cirrosis, en periodo perioperatorio). La GPC plantea iniciar con una fórmula nutricional con 30 % de TCM y esta se podría incrementar al 50 %, si hay una disminución en parámetros antropométricos o si no hay evidencia de mejoría. Adicionalmente, la guía menciona que en niños postrasplante hepático, no estaría indicado dar TCM dado que el motivo para indicar la administración de productos con TCM ya estaría superado tras el trasplante. Para esta última recomendación, la GPC no establece un periodo después del trasplante para el cual cesar el uso de productos con TCM como parte del esquema nutricional. Sobre el uso de nutrición parenteral, la guía indica su uso cuando la nutrición enteral no es tolerada o no se alcanza las metas de crecimiento empleando esta vía de administración. Esta guía presenta limitaciones metodológicas, tales como no presentar un sistema de gradación de la evidencia científica, las recomendaciones previamente descritas no cuentan con un respaldo basado en evidencia de estudios clínicos siendo que estas únicamente se basan en el consenso de los expertos de la guía, lo que conduce a una baja confiabilidad sobre la certeza de las recomendaciones.

Por su parte, el estudio observacional de Macías-Rosales et al. (2016), fue un estudio prospectivo de intervención realizado en México con 15 lactantes entre los tres a siete meses con atresia biliar en espera de trasplante hepático, a quienes se le administró la fórmula oral enriquecida con 40 % de TCM durante 12 semanas. Se dividieron a los pacientes en dos grupos para evaluar la eficacia y seguridad de la fórmula: uno que recibió la fórmula por vía oral y el otro que recibió la misma fórmula por vía enteral. Como resultados de eficacia, respecto a parámetros antropométricos, se encontró que en el indicador tamaño para la edad en el grupo que recibió la fórmula por vía oral se presentó un empeoramiento (-2.4 D.E. a -3.2 D.E.), no existiendo diferencias para el grupo que recibió la fórmula vía enteral. En cuanto al indicador circunferencia de la cabeza para la edad, en el grupo de administración oral, se pasó de -1.5 D.E. a -2.1 D.E., no existiendo diferencias entre estas dos medidas para el grupo de administración por vía enteral. Para el indicador peso para la talla, ni en el grupo de administración oral ni en el de administración enteral se encontró diferencias según lo reportado por los autores. Con respecto al nivel de albumina, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los que recibieron la fórmula por vía oral o enteral.

En cuanto a la seguridad, en el estudio de Macías-Rosales et al. (Macías-Rosales et al. 2016), no se presentó un detalle amplio sobre los eventos adversos, aunque se describió que, en el grupo con administración de la fórmula por vía oral, se presentó diarrea en 3/8 pacientes, siendo además que 3 presentaron distención y vómitos. Por el lado del grupo que recibió la fórmula por vía enteral, todos los pacientes (8/8) presentaron diarrea y 4/8 presentaron distención y vómitos. No se reportó resultados sobre eventos adversos serios. Cabe precisar que los eventos adversos descritos fueron autorreportados por los padres por lo cual podría existir un sesgo de reporte y que los resultados no reflejen la magnitud real de los eventos adversos.

El estudio de Macías-Rosales et al., presentó limitaciones como evidencia para el presente dictamen, incluyendo un periodo de seguimiento corto (12 semanas), solo se incluyó a pacientes antes del trasplante hepático, así como que el volumen de la fórmula oral administrada fue a demanda del paciente por lo que no pudo ser cuantificada. Asimismo, no se tiene certeza si los resultados de hipoalbuminemia y estado nutricional normal a las 12 semanas de la intervención sean atribuidos únicamente por la administración de la fórmula enriquecida con 40 % de TCM, dado que no se consideró otros potenciales confusores, así como no disponerse de un grupo control apropiado (no recibieron la fórmula) que permita atribuir el efecto observado en estos desenlaces al empleo de la fórmula con TCM. Asimismo, no se reportaron resultados sobre eventos adversos serios. Adicionalmente, dado que no se incluyó participantes postrasplantes hepático, no se cuenta con evidencia de uso de la fórmula en pacientes postrasplantados.

El uso de TCM como soporte nutricional en pacientes con colestasis se fundamenta en que estas grasas no requieren solubilización micelar para ser absorbidas a nivel intestinal (Pinto 2015) a diferencia de los TCL que requieren de este proceso para su absorción, el cuál esta disminuido o ausente por la colestasis (Carey, Small, and Bliss 1983; Yang et al. 2017). Por lo descrito, sería plausible plantear que los TCM serían una alternativa en el manejo nutricional en niños con enfermedad hepática crónica y colestasis, por lo que su indicación brindaría beneficios en el estado nutricional de los pacientes candidatos a trasplante hepático. Un estado nutricional adecuado en estos pacientes es una condición deseable para garantizar el éxito del trasplante hepático y el crecimiento infantil postrasplante, como lo describe la guía de NASPGHAN y ESPGHAN y la literatura revisada (Yang et al. 2017; Rodeck et al. 1996; Barshes et al. 2006; Chin et al. 1991; Bartosh et al. 1999).

A pesar de no identificarse estudios que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen, los especialistas clínicos de EsSalud, mencionan que el empleo de una fórmula nutricional con 30 % o más de TCM sería de utilidad en la población de interés, debido a que esta favorecería un adecuado estado nutricional en pacientes con cirrosis y colestasis. Los especialistas indican que, basados en que los TCM son fácilmente absorbibles en el tracto intestinal y brindan un aporte calórico útil para el mantenimiento de los indicadores antropométricos en pacientes con una disminuida o ausente absorción de grasas a nivel intestinal debido a la colestasis (la cuál suele acompañar a la cirrosis en la mayoría de pacientes pediátricos), es esperable observar un efecto favorable en el crecimiento y desarrollo de pacientes pediátricos con cirrosis y colestasis. Lo mencionado por los médicos especialistas se condice con la recomendación de la guía de NASPGHAN y ESPGHAN (Mouzaki et al. 2019), la que indica el uso de fórmulas con alto porcentaje de TCM en pacientes con cirrosis, además que la literatura indicaría plausibilidad para plantear que el empleo de TCM sería beneficio en estos pacientes (Carey, Small, and Bliss 1983; Yang et al. 2017). Si bien los especialistas indican que la fórmula con TCM sería también de utilidad para el soporte nutricional de pacientes postrasplante hepático, se debe indicar que la guía NASPGHAN y ESPGHAN (Mouzaki et al. 2019) y la literatura (Yang et al. 2017) señalan que, para este grupo de pacientes, el uso de fórmulas con TCM no sería de utilidad dado que luego del trasplante y una vez que el flujo biliar esta reestablecido, estaría superado el problema de la absorción de grasas, por lo que estos pacientes deberían recibir fórmulas estándar.

Los especialistas además señalan que, en la institución, existe un vacío terapéutico para los pacientes con cirrosis hepática colestásica, candidatos a trasplante o postrasplantados, no existiendo una fórmula nutricional adecuada para los requerimientos nutricionales de estos pacientes. Los especialistas señalan que la cirrosis es una enfermedad progresiva, que no tiene cura, y que es esperable una progresión de la misma en desmedro del crecimiento y desarrollo de los pacientes pediátricos que la padecen, existiendo

actualmente unos diez pacientes en la institución que se encuentran en este escenario. Al no disponerse en la institución de una fórmula apropiado para el soporte nutricional de pacientes con cirrosis hepática y colestasis, los especialistas señalan que, en caso se requiera indicar nutrición parenteral a estos pacientes para preservar o mejorar su estado nutricional, se incrementaría el problema de la absorción de nutrientes al agravar la colestasis con el empleo prolongado de esta vía de nutrición. Al respecto, en la literatura se describe que de forma multifactorial, la nutrición parenteral produciría un proceso inflamatorio/cirrótico a nivel del hepatocito que explicaría la aparición e incremento del problema de colestasis de pacientes con cirrosis que reciben el soporte nutricional por esta vía (Orso et al. 2016; Sheard and Kleinman 1987; Burjonrappa and Miller 2012). Con ello, la literatura respalda lo señalado por los especialistas sobre el incremento del problema de colestasis en pacientes con cirrosis que estarían recibiendo nutrición parenteral de forma prolongada. Por último, los especialistas describen tener experiencia en el uso de estas fórmulas con resultados favorables en el control de indicadores antropométricos de los pacientes que la recibieron y una buena tolerancia a la fórmula, por lo que consideran que el uso de esta es recomendable y seguro para pacientes que presentan esta condición crónica en la institución.

Por lo expuesto, existe un vacío terapéutico en la institución para el manejo nutricional en menores de cinco años, con cirrosis hepática colestásica candidatos a trasplante hepático y postrasplantados hasta los seis meses. Asimismo, con la evidencia disponible a la fecha, no es posible determinar la eficacia y seguridad de la fórmula nutricional extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM comparada a la nutrición parenteral en niños menores de cinco años, con cirrosis hepática colestásica, candidatos a trasplante hepático y postrasplantados hasta los seis meses. La evidencia disponible se limita a una guía que recomienda su uso y a un estudio observacional prospectivo de etiqueta abierta que compara la eficacia y seguridad de la fórmula con TCM según se administre por vía oral o enteral. A pesar de la ausencia de evidencia proveniente de ECA sobre la eficacia y seguridad de la fórmula nutricional con TCM en la población de interés, los expertos clínicos de la institución señalan que el uso de una fórmula nutricional con 30 % o más de TCM sería una alternativa útil ya que los TCM serían fácilmente absorbidos por los pacientes pediátricos con cirrosis, los cuales suelen presentar colestasis u problemas de absorción a nivel intestinal, lo que brindaría un beneficio en parámetros antropométricos y en el éxito del crecimiento y desarrollo postrasplante. La plausibilidad de una mejora en el control de indicadores antropométricos en pacientes pediátricos con cirrosis y colestasis es también descrita por la guía incluida.

VI. CONCLUSIONES

- El presente dictamen, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad con relación al uso de la fórmula extensamente hidrolizada de proteínas con 30% o más de TCM en pacientes menores de 5 años, con cirrosis hepática colestásica y candidatos a trasplante hepático y postrasplantados hasta los seis meses.

- Se identificaron una GPC de NASPGHAN y ESPGHAN (Mouzaki et al. 2019) que emitió recomendaciones para el manejo nutricional de pacientes con cirrosis antes del trasplante y un estudio observacional prospectivo de etiqueta abierta (Macías-Rosales et al. 2016) que evaluó la eficacia y seguridad de una fórmula con TCM al 40 % en pacientes con atresia biliar, incluyendo a pacientes con cirrosis.

- La guía de NASPGHAN y ESPGHAN recomienda el uso de una fórmula nutricional con 30 % de TCM o emplear fórmulas nutricionales suplementadas con fuentes de TCM para alcanzar las concentraciones calóricas requeridas en pacientes con cirrosis en el periodo perioperatorio que no pueden alimentarse con leche materna (en caso se presente tendencias subóptimas en parámetros antropométricos con la leche materna o las fórmulas que incluyen TCM, recomiendan suplementar la alimentación con una fórmula nutricional con 50 % de TCM por sonda). Para niños postrasplante hepático, la GPC señala que ya no se debe indicar fórmulas con alto porcentaje de TCM dado que el motivo para indicar la administración de productos con TCM ya estaría superado tras el trasplante (no se señala si es que esta recomendación aplica desde inmediatamente después del trasplante o desde un punto específico en el tiempo posterior al trasplante). Sobre el uso de nutrición parenteral, indica su uso cuando la nutrición enteral no es tolerada o no se alcanza las metas de crecimiento con esta vía de administración. Las recomendaciones de esta guía se basan en opinión de expertos.

- El estudio observacional prospectivo de Macías-Rosales et al. (2016) describe como resultados, para el tamaño para la edad, que el grupo que recibió la formula por vía oral presentó un empeoramiento a la semana doce (-2.4 D.E. a -3.2 D.E.), diferencia estadísticamente significativa ($p< 0.001$), mientras que para el grupo que recibió la fórmula vía enteral, se pasó de -2.4 D.E. a -2.2 D.E. hasta la semana 12, sin diferencias entre estas medidas ($p = 0.697$). Sobre la circunferencia de la cabeza para la edad, en el grupo de administración oral, se pasó de -1.5 D.E. a -2.1 D.E. a la semana doce, una diferencia estadísticamente significativa ($p<0.001$), mientras que, para el grupo de administración enteral, se pasó de -1.9 D.E. a -2.1 D.E. a la

semana 12, sin diferencias entre estas dos medidas (p = 0.650). Para el peso para la talla, en el grupo de administración oral se pasó de -0.7 D.E. a -0.6 a la semana 12, mientras que, para el grupo de administración enteral, se pasó de -1.1 D.E. a -0.7 a la semana 12 (no se reportó los valores de p, los autores señalan que estas diferencias no fueron estadísticamente significativas).

- Si bien la información sobre seguridad fue limitada en el estudio prospectivo de Macías-Rosales et al., se describe que, por vía oral, se presentó diarrea en 3/8 pacientes y 3 pacientes que presentaron distención y vómitos. En el grupo por vía enteral, todos los pacientes (8/8) presentaron diarrea y 4/8 presentaron distención y vómitos. No se reportó resultados sobre eventos adversos serios.

- Dentro del Petitorio de EsSalud existe un vacío terapéutico frente a niños menores de cinco años, con cirrosis hepática colestásica, candidatos a trasplante hepático y postrasplantados hasta los seis meses. Existe plausibilidad de pensar que la inclusión de fórmulas nutricionales con un contenido de TCM de 30% o más sería una alternativa útil según es descrito por la GPC de NASPGHAN y ESPGHAN y la literatura revisada. Esta opinión es compartida por los médicos especialistas de la institución, los que señalan que el uso de esta fórmula nutricional puede ser considerado una alternativa nutricional para esta población, siendo que refieren tener experiencia con el uso de esta fórmula en su práctica clínica para la población de interés del presente dictamen señalando eficacia y buena tolerancia al producto y que el empleo de nutrición parenteral (actual alternativa disponible para estos pacientes) conllevaría a mayores problemas por la colestasis en estos pacientes (lo que se respalda en la literatura, la que describe que el uso prolongado de esta vía de administración agrava los problemas por colestasis).

- De este modo, considerando que: i) en el contexto de EsSalud, existe un vacío terapéutico para la población objetivo, ii) la importancia de asegurar la administración de grasas en forma de TCM en pacientes pediátricos con cirrosis hepática, dado que los TCM ayudan en la absorción de nutrientes en pacientes con colestasis quienes poseen una disminución en la producción y circulación de las sales biliares (elemento fundamental para la absorción de nutrientes), iii) en caso de emplear de forma prolongada la nutrición parenteral (disponible en EsSalud) se podría agravar los problemas de colestasis, iv) una GPC (NASPGHAN y ESPGHAN) recomienda el uso de una fórmula nutricional con 30 % o más de TCM en pacientes candidatos a trasplante hepático, mientras que para pacientes postrasplante hepático señalan que su uso no estaría indicado dado que el motivo del empleo de la fórmula con TCM (malabsorción de grasas) ya estaría superado, y v) incluir TCM como parte del esquema nutricional de pacientes con cirrosis y colestasis

candidatos a trasplante hepático cuenta con plausibilidad biológica para pensar que su uso podría incrementar la absorción de nutrientes y mejorar el estado nutricional, mientras que el paciente está a la espera del trasplante hepático, dado que la malnutrición es un factor de riesgo para el éxito del trasplante; lo cual va en línea con lo recomendado por la guía de NASPGHAN y ESPGHAN y por los expertos clínicos de EsSalud.

- Por lo expuesto, el IETSI aprueba el uso de fórmula extensamente hidrolizada de proteína con alto porcentaje de TCM (30 % o más) en pacientes pediátricos con diagnóstico de cirrosis hepática colestásica candidatos a trasplante hepático, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. RECOMENDACIONES

El equipo evaluador recomienda a los médicos tratantes llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos de pacientes que reciben la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con 30 % o más de TCM. Además, también se recomienda, reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD2016. Se recomienda realizar la evaluación del paciente respecto a reacciones adversas relacionadas al uso del tratamiento propuesto.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Barshes, Neal R., I.-Fen Chang, Saul J. Karpen, Beth A. Carter, and John A. Goss. 2006. "Impact of Pretransplant Growth Retardation in Pediatric Liver Transplantation." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 43 (1): 89–94. https://doi.org/10.1097/01.mpg.0000226378.03247.1f.

Bartosh, S. M., S. E. Thomas, M. M. Sutton, L. M. Brady, and P. F. Whitington. 1999. "Linear Growth after Pediatric Liver Transplantation." *The Journal of Pediatrics* 135 (5): 624–31. https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70062-4.

Beath, Sue V., and Deirdre A. Kelly. 2016. "Total Parenteral Nutrition-Induced Cholestasis: Prevention and Management." *Clinics in Liver Disease* 20 (1): 159–76. https://doi.org/10.1016/j.cld.2015.08.009.

Burjonrappa, Sathyaprasad C., and Malki Miller. 2012. "Role of Trace Elements in Parenteral Nutrition Support of the Surgical Neonate." *Journal of Pediatric Surgery* 47 (4): 760–71. https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.01.015.

Carey, M. C., D. M. Small, and C. M. Bliss. 1983. "Lipid Digestion and Absorption." *Annual Review of Physiology* 45: 651–77. https://doi.org/10.1146/annurev.ph.45.030183.003251.

Chin, S. E., R. W. Shepherd, G. J. Cleghorn, M. K. Patrick, G. Javorsky, E. Frangoulis, T. H. Ong, G. Balderson, Y. Koido, and H. Matsunami. 1991. "Survival, Growth and Quality of Life in Children after Orthotopic Liver Transplantation: A 5 Year Experience." *Journal of Paediatrics and Child Health* 27 (6): 380–85. https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.1991.tb00424.x.

Cortez, Ana Paula Bidutte, Mauro Batista de Morais, Patrícia da Graça Leite Speridião, Regina Helena Guedes da Motta Mattar, Flávia Calanca, and Ulysses Fagundes Neto. 2010. "Food Intake, Growth and Body Composition of Children and Adolescents with Autoimmune Hepatitis." *Journal of Clinical Gastroenterology* 44 (3): 200–207. https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e3181b9145a.

Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. 2021. "Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos." 2021. http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/.

Duggan, Christopher, John B. Watkins, Berthold Koletzko, and W. Allan Walker. 2016. *Nutrition in Pediatrics: Basic Science, Clinical Applications*. Vol. 1. PMPH USA, Ltd.

Food and Drug Administration. 2019. "Exempt Infant Formulas Marketed in the United States By Manufacturer and Category." https://www.fda.gov/regulatory-information/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act/fdc-act-chapter-iv-food.

Kelly, D. A. 1998. "Liver Complications of Pediatric Parenteral Nutrition--Epidemiology." *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 14 (1): 153–57. https://doi.org/10.1016/s0899-9007(97)00232-3.

Kriegermeier, Alyssa, and Richard Green. 2020. "Pediatric Cholestatic Liver Disease: Review of Bile Acid Metabolism and Discussion of Current and Emerging Therapies." *Frontiers in Medicine* 7.

Lakshminarayanan, Bhanumathi, and Mark Davenport. 2016. "Biliary Atresia: A Comprehensive Review." *Journal of Autoimmunity* 73: 1–9. https://doi.org/10.1016/j.jaut.2016.06.005.

Lin, Yi-Chun, Mei-Hwei Chang, Shu-Fen Liao, Jia-Feng Wu, Yen-Hsuan Ni, Mao-Meng Tiao, Ming-Wei Lai, et al. 2011. "Decreasing Rate of Biliary Atresia in Taiwan: A Survey, 2004-2009." *Pediatrics* 128 (3): e530-536. https://doi.org/10.1542/peds.2011-0742.

Macías-Rosales, Rocío, Alfredo Larrosa-Haro, Genaro Ortíz-Gabriel, and Benjamín Trujillo-Hernández. 2016. "Effectiveness of Enteral Versus Oral Nutrition With a Medium-Chain Triglyceride Formula to Prevent Malnutrition and Growth Impairment in Infants With Biliary Atresia." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 62 (1): 101–9. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000000909.

Mouzaki, Marialena, Jiri Bronsky, Girish Gupte, Iva Hojsak, Jorg Jahnel, Nikhil Pai, Ruben E. Quiros-Tejeira, Renee Wieman, and Shikha Sundaram. 2019. "Nutrition Support of Children With Chronic Liver Diseases: A Joint Position Paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 69 (4): 498–511. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002443.

Nightingale, Scott, and Vicky Lee Ng. 2009. "Optimizing Nutritional Management in Children with Chronic Liver Disease." *Pediatric Clinics of North America* 56 (5): 1161–83. https://doi.org/10.1016/j.pcl.2009.06.005.

Orso, Giuseppe, Claudia Mandato, Claudio Veropalumbo, Nicola Cecchi, Alfredo Garzi, and Pietro Vajro. 2016. "Pediatric Parenteral Nutrition-Associated Liver Disease and Cholestasis: Novel Advances in Pathomechanisms-Based Prevention and Treatment." *Digestive and Liver Disease* 48 (3): 215–22.

Pierro, A., B. Koletzko, V. Carnielli, R. A. Superina, E. A. Roberts, R. M. Filler, J. Smith, and T. Heim. 1989. "Resting Energy Expenditure Is Increased in Infants and Children with Extrahepatic Biliary Atresia." *Journal of Pediatric Surgery* 24 (6): 534–38. https://doi.org/10.1016/s0022-3468(89)80500-7.

Pinto, Raquel Borges. 2015. "Cirrhosis in Children and Adolescents: An Overview." *World Journal of Hepatology* 7 (3): 392. https://doi.org/10.4254/wjh.v7.i3.392.

Rodeck, B., M. Melter, R. Kardorff, P. F. Hoyer, B. Ringe, M. Burdelski, K. J. Oldhafer, R. Pichlmayr, and J. Brodehl. 1996. "Liver Transplantation in Children with Chronic End Stage Liver Disease: Factors Influencing Survival after Transplantation." *Transplantation* 62 (8): 1071–76. https://doi.org/10.1097/00007890-199610270-00008.

Sanchez-Valle, Amarilis, Noor Kassira, Veronica C. Varela, Stephanie C. Radu, Charles Paidas, and Russell S. Kirby. 2017. "Biliary Atresia." *Advances in Pediatrics* 64 (1): 285–305. https://doi.org/10.1016/j.yapd.2017.03.012.

Sheard, N. F., and R. E. Kleinman. 1987. "TPN Cholestasis in Premature Infants: The Role of Parenteral Nutrition Solutions." *Pediatric Annals* 16 (3): 243, 246, 248 passim. https://doi.org/10.3928/0090-4481-19870301-09.

Sokal, E. M., D. Goldstein, M. Ciocca, P. Lewindon, Y. H. Ni, T. Silveira, A. Sibal, et al. 2008. "End-Stage Liver Disease and Liver Transplant: Current Situation and Key Issues." *Journal of*

Pediatric Gastroenterology and Nutrition 47 (2): 239–46. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e318181b21c.

Sokol, R. J., and C. Stall. 1990. "Anthropometric Evaluation of Children with Chronic Liver Disease." *The American Journal of Clinical Nutrition* 52 (2): 203–8. https://doi.org/10.1093/ajcn/52.2.203.

Yang, Christine H., Brandon J. Perumpail, Eric R. Yoo, Aijaz Ahmed, and John A. Kerner. 2017. "Nutritional Needs and Support for Children with Chronic Liver Disease." *Nutrients* 9 (10). https://doi.org/10.3390/nu9101127.

Yoon, P. W., J. S. Bresee, R. S. Olney, L. M. James, and M. J. Khoury. 1997. "Epidemiology of Biliary Atresia: A Population-Based Study." *Pediatrics* 99 (3): 376–82. https://doi.org/10.1542/peds.99.3.376.

IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema de fórmula extensamente hidrolizada de proteínas con 30 % o más de TCM antes y después del trasplante hepático, debe cumplir con los siguientes criterios, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Diagnóstico/ condición de salud	Niños menores de 5 años, con cirrosis hepática, con colestasis y que sean candidatos a trasplante hepático
Grupo etario	Hasta los 5 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	Cada 6 meses hasta la realización del trasplante hepático
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Pacientes con diagnóstico de cirrosis hepática colestásica, candidatos a trasplante hepático
Presentar la siguiente información debidamente documentada al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESALUD-2015.	Se debe enviar un informe al término de la administración y cada tres meses de seguimiento, adjuntando la siguiente información: 1. Informe del estado nutricional según corresponda (peso magro, perímetro cefálico, z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad). 2. Informe de la evolución clínica del paciente, incluyendo recuperación y complicaciones hasta los 30 días postrasplante. 3. Informe de sospecha de reacciones adversas a la fórmula extensamente hidrolizada de proteína con TCM (de corresponder). 4. Resultado de exámenes de laboratorio: albúmina sérica, gamma-glutamil transpeptidasa (GGT), bilirrubina.
Criterios para la suspensión del medicamento	- Intolerancia, sospecha de reacción adversa seria al producto. - Otros, según evaluación clínica del médico tratante

Médicos tratantes: médicos especialistas en gastroenterología pediátrica y médicos de las unidades de nutrición pediátrica.

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/) **Fecha de búsqueda: 10 de mayo del 2021**		**Resultados**
Estrategia	#1	(Liver Cirrhosis[Mesh] OR Hepatic Cirrhosis[tiab] OR Liver Fibrosis[tiab] OR Liver Cirrhosis[tiab] OR Biliary Cirrhosis[tiab] OR Biliary Cholangit*[tiab] OR Obstructive Liver[tiab] OR Biliary Atresia[tiab])	118807
	#2	(Infant[Mesh] OR Infant*[tiab] OR Baby[tiab] OR Babies[tiab] OR Newborn*[tiab] OR Premature*[tiab])	1464871
	#3	(Nutritional Support[Mesh] OR Enteral Feed*[tiab] OR Tube Feed*[tiab] OR Feeding Tube*[tiab] OR Enteral Nutrit*[tiab] OR Nutritional Support[tiab] OR Diet Therap*[tiab] OR Parenteral[tiab] OR Betaquik[tiab] OR Liquigen[tiab] OR MCT Oil[tiab])	97623
	#4	#1 AND #2 AND #3	184

Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en Cochrane (Revisiones Cochrane)

Base de datos	Central Cochrane (https://www.cochranelibrary.com/advanced-search) **Fecha de búsqueda: 10 de mayo del 2021**		**Resultados**
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Liver Cirrhosis] explode all trees	2953
	#2	(Hepatic NEAR/2 Cirrhosis):ti,ab,kw	363
	#3	(Liver NEAR/2 Fibrosis):ti,ab,kw	1471
	#4	(Liver NEAR/2 Cirrhosis):ti,ab,kw	6841
	#5	(Biliary NEAR/2 Cirrhosis):ti,ab,kw	851
	#6	(Biliary NEAR/2 Cholangit*):ti,ab,kw	247
	#7	(Obstructive NEAR/2 Liver):ti,ab,kw	12
	#8	(Biliary NEAR/2 Atresia):ti,ab,kw	116
	#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	8509
	#10	MeSH descriptor: [Infant] explode all trees	32413
	#11	Infant*:ti,ab,kw	62355
	#12	Baby:ti,ab,kw	5180
	#13	Babies:ti,ab,kw	4951
	#14	Newborn*:ti,ab,kw	27906
	#15	Premature*:ti,ab,kw	20723
	#16	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	81704

#17	MeSH descriptor: [Nutritional Support] explode all trees	3401
#18	(Enteral NEAR/1 Feed*):ti,ab,kw	1825
#19	(Enteral NEAR/1 Nutrit*):ti,ab,kw	4461
#20	(Tube NEAR/1 Feed*):ti,ab,kw	1377
#21	(Nutritional NEAR/2 Support):ti,ab,kw	1992
#22	(Diet NEAR/2 Therap*):ti,ab,kw	12274
#23	Parenteral:ti,ab,kw	10431
#24	Betaquik:ti,ab,kw	1
#25	Liquigen:ti,ab,kw	2
#26	"MCT Oil":ti,ab,kw	78
#27	#17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26	27766
#28	#9 AND #16 AND #27	9

Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS (https://pesquisa.bvsalud.org/portal/advanced/?lang=es)		**Resultados**
	Fecha de búsqueda: 10 de mayo del 2021		
Estrategia	#1	(MH Liver Cirrhosis OR ((Cirrhosis OR Cirrosis OR Cirrose OR Cholangit$ OR Colangit$ OR Atresia OR Fibrosis) AND (Liver OR Hepatic$ OR Biliar$ OR Bile))) AND (MH Infant OR Infant$ OR Baby OR Babies OR Bebés OR Newborn$ OR Neonat$ OR Prematur$ OR ((Recién OR Recem) AND (Nacido$ OR Nascido$))) AND (MH Nutritional Support OR Enteral OR Parenteral OR Diet$ OR Sonda$ OR Betaquick OR Liquigen OR MCT) [Words]	16