



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° 015-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA EN BASE A AMINOÁCIDOS
LIBRES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON
GASTROENTEROPATÍAS EOSINOFÍLICAS**



**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



Marzo, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. María Claudia Picasso Bouroncle - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins -ESSALUD
8. Ana Beatriz Muñoz Urribarri - Médico Gastropediatra, Hospital Nacional 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 de fórmula en base a aminoácidos libres en pacientes pediátricos con gastroenteropatías eosinofílicas. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 015-SDEPFYOTS-DETS IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

LISTA DE ABREVIATURAS



AHRQ Agencia para la Investigación en Salud y Calidad

FAA Fórmulas en base a aminoácidos libres

GE Gastroenteropatías eosinofílicas

EGE Gastroenteritis eosinofílica

EOE Esofagitis eosinofílica

GPC Guía de Práctica Clínica

NICE National Institute for Health and Care

NGC The National Guideline of Clearinghouse

RS Revisión sistemática



CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES.....	7
B. ASPECTOS GENERALES	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS	10
III. METODOLOGIA.....	13
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	13
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	14
IV. RESULTADOS.....	15
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	17
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	17
ii. ESTUDIOS PRIMARIOS	18
V. DISCUSIÓN.....	24
VI. CONCLUSIONES.....	28
VII. RECOMENDACIONES.....	30
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	31
ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia científica encontrada acerca del uso de la fórmula en base a aminoácidos libres (FAA) en pacientes con gastroenteropatías eosinofílicas (GE).



- Las GE son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la infiltración de eosinófilos en diversos órganos del cuerpo. La Esofagitis Eosinofílica (EoE) se define como una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la presencia de eosinófilos infiltrados en el esófago, mientras que la Gastroenteritis Eosinofílica (EGE) se define como un grupo de enfermedades raras que se caracterizan por presentar eosinófilos en uno o más órganos del sistema gastrointestinal, ya sea en el estómago (gastritis eosinofílica), intestino delgado (enteritis eosinofílica), y/o colon (colitis eosinofílica).

- Las fórmulas en base a aminoácidos libres (FAA) son fórmulas hipoalergénicas que aportan proteínas en forma de L-aminoácidos con el objetivo de reducir la antigenicidad. Debido a ello, son toleradas por la mayoría de pacientes con alergias alimentarias. En los pacientes que requieren el uso de dietas elementales, debido a que su diagnóstico clínico no les permite la ingesta de proteínas en su estructura completa, las FAA suelen ser el componente principal.

- La evidencia encontrada que evalúa el uso de la FAA en pacientes con GE es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de tres estudios observacionales retrospectivos en pacientes pediátricos con EoE y una guía de práctica clínica. Ningún estudio evalúa el efecto de la FAA en pacientes con diagnóstico de EGE (i.e., gastritis, enteritis y/o colitis eosinofílica).



- Los resultados de los estudios muestran que el uso de la FAA en pacientes con EoE tiene un efecto similar que la dieta de eliminación de seis alimentos y la dieta de eliminación directa de alimentos alérgenos en la reducción de síntomas gastrointestinales. En el caso del desenlace de recuento de eosinófilos en el tejido, los estudios reportaron una reducción de eosinófilos en los pacientes alimentados con FAA. La calidad de evidencia de los estudios incluidos es baja.



- Si bien las FAA han mostrado tener un efecto beneficioso en los estudios observacionales, este tipo de dieta puede repercutir en la recuperación de los pacientes con GE. Por esta razón, se recomienda utilizar las FAA en los casos de pacientes con alergia a múltiples proteínas de la dieta que no responden a las dietas de eliminación.

- Adicionalmente, ante la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustente la eficacia y seguridad

del uso de la FAA en pacientes con GE, se recurre a la opinión de los expertos. Así, los expertos reportan que el uso de la FAA es necesario en pacientes con GE con el objetivo de evitar un deterioro del estado nutricional, síntomas de reflujo, dolor abdominal, diarrea crónica o coloparesia, y/o pobre ganancia ponderal, morbilidades y mortalidad.

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la FAA en pacientes con GE. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de la fórmula en base a aminoácidos libres (FAA) respecto a su uso en pacientes con gastroenteropatías eosinofílicas (GE). Así, el médico pediatra, Marco Antonio Morales Acosta del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en concordancia con 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 del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

P	Pacientes mayores de 7 años con alergia alimentaria múltiple de tipo esofagitis eosinofílica IgE (+)
I	Fórmula nutricional en base a aminoácidos libres
C	No tiene comparador en Petitorio Farmacológico
O	Estar libre de síntomas y mantener buena ganancia pondoestatural

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médica Gastropediatra Ana Beatriz Muñoz Urribarri y el médico pediatra Marco Antonio Morales Acosta, del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

P	Pacientes pediátricos con gastroenteropatías eosinofílicas con intolerancia a múltiples proteínas de la dieta*
I	Fórmula en base a aminoácidos libres
C	No hay comparador
O	<ul style="list-style-type: none"> • Disfagia • Pirosis • Ganancia Ponderal • Náuseas • Vómitos • Dolor abdominal • Recuento de eosinófilos en mucosa • Efectos adversos

* Que no responden a las dietas de eliminación de seis alimentos y dieta de eliminación de alérgenos alimentarios.

B. ASPECTOS GENERALES



Las gastroenteropatías eosinofílicas (GE) son un conjunto de enfermedades que se caracterizan por la infiltración de eosinófilos en diversos órganos del cuerpo (Prussin 2014). Dentro del grupo de las GE se encuentran la esofagitis eosinofílica (EoE) y las gastroenteritis eosinofílicas (EGE). La EoE se define como una enfermedad inflamatoria crónica que se caracteriza por la presencia de eosinófilos infiltrados en el esófago, y es conducida por eosinófilos, mastocitos y basófilos (Ridolo et al. 2016; Heine et al. 2011). Las EGE se definen como un grupo de enfermedades raras que se caracterizan por presentar eosinófilos en uno o más órganos del sistema gastrointestinal, ya sea en el estómago (gastritis eosinofílica), intestino delgado (enteritis eosinofílica), y/o colon (colitis eosinofílica) (Prussin 2014; Ridolo et al. 2016). Estos desórdenes son más prevalentes en hombres y en individuos con una edad entre los 30 y 50 años (Prussin 2014; Heine et al. 2011). Además, la mayoría de los pacientes diagnosticados con estas enfermedades presentan alergias alimentarias mediadas o no por IgE, y un 70% aproximadamente cuenta con historia familiar de atopias (Ridolo et al. 2016). La prevalencia de EoE en Estados Unidos y Europa es de 50 casos en 100 000 individuos, y la prevalencia en niños es de 1 caso en 10 000 individuos (Heine et al. 2011). En el caso de las EGE, se desconoce la incidencia debido a que es una enfermedad rara (Ridolo et al. 2016). Las EGE y la EoE son consideradas enfermedades inflamatorias eosinofílicas intestinales, y ambas presentan enfermedades alérgicas coexistentes, eosinofilia periférica (eosinófilos elevados en sangre), y sensibilización hacia alérgenos alimentarios (Ridolo et al. 2016).



Se desconoce la patogénesis de las GE; no obstante, se conoce el mecanismo de acción de algunas de las moléculas que actúan en el desarrollo de estos desórdenes. Las EGE y la EoE se caracterizan por la migración de eosinófilos hacia los órganos del tracto gastrointestinal conducido por diversas moléculas (Heine et al. 2011). Los eosinófilos son moléculas pro-inflamatorias que producen citoquinas inflamatorias, factores de necrosis tumorales, y otras moléculas que generan inflamación (Malhotra and Levine 2014). Se ha visto que la respuesta inflamatoria en EoE y EGE está mediada principalmente por linfocitos T helper 2 (TH2) (Prussin 2014). Estas células producen un gran número de citoquinas, entre ellas la Interleuquina 5 (IL-5). La IL-5 es una molécula capaz de promover el crecimiento, diferenciación, activación, y supervivencia de los eosinófilos, e inducen el transporte de estos hacia los órganos afectados (Malhotra and Levine 2014). Además del proceso inflamatorio que se lleva a cabo en estas enfermedades, se sabe que el mecanismo de acción de las EGE y la EoE está asociado a la hipersensibilidad hacia los alimentos, debido a los niveles elevados de eosinófilos e inmunoglobulina E (IgE) a nivel sanguíneo (Ridolo et al. 2016). De esta manera, la presentación clínica de estos desórdenes en los pacientes se caracteriza por un estado inflamatorio crónico y la presencia de características de las alergias alimentarias.



Las manifestaciones clínicas de las GE son variadas y dependen de los órganos relacionados, las capas de tejido afectadas, y la intensidad de la inflamación eosinofílica (Prussin 2014). La infiltración de eosinófilos puede llevarse a cabo en la capa mucosa, muscular, y/o serosa. La infiltración en la capa de la mucosa es la más común y se manifiesta a través de síntomas no específicos como náuseas, vómitos, diarreas y manifestaciones secundarias a la malabsorción. La infiltración muscular puede conllevar a una obstrucción intestinal secundaria al engrosamiento de las paredes. Por último, la infiltración de la serosa es la menos común, y se manifiesta mediante la presencia de ascitis y síntomas de obstrucción intestinal (Ridolo et al. 2016). En la práctica clínica es difícil determinar qué capa ha sido la afectada, además la infiltración de eosinófilos puede presentarse en más de una capa, razón por la cual las manifestaciones clínicas varían en cada paciente (Ridolo et al. 2016). La presentación clínica de las enfermedades también varía de acuerdo a la edad de los pacientes afectados (Ridolo et al. 2016; Heine et al. 2011). En los adultos, los síntomas más comunes son la disfagia, dolor torácico o epigástrico, llenura precoz, regurgitación, vómitos, pérdida de peso, y disfagia, mientras que en los niños se manifiesta mediante el rechazo a los alimentos, irritabilidad, y retardo en el crecimiento (Ridolo et al. 2016; Heine et al. 2011). Debido a la diversidad y magnitud de los síntomas ocasionados por estos desórdenes, es necesario hacer un diagnóstico temprano para evitar el deterioro de la salud de los pacientes.



El diagnóstico de las EGE es semejante al diagnóstico de las EoE. Para diagnosticar la EoE es necesario realizar biopsias múltiples del esófago. Para un diagnóstico positivo, al menos una de las biopsias debe de presentar ≥ 15 eosinófilos/campo de alta resolución (Ridolo et al. 2016). Se recomienda también realizar biopsias en el estómago e intestino para descartar una EGE. Además, es necesario descartar la presencia de otras enfermedades que se caracterizan también por la presencia de eosinófilos en el tejido esofágico, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (Ridolo et al. 2016). Similarmente, para el diagnóstico de las EGE, los pacientes deben presentar síntomas gastrointestinales crónicos o recurrentes, con infiltración documentada mediante biopsias en uno o más órganos del tracto gastrointestinal. En este caso, no existe un número determinado de eosinófilos en el tejido para clasificar un diagnóstico como positivo. Luego, se debe excluir cualquier otra causa de presencia de eosinófilos en los órganos (Ridolo et al. 2016). En ambos casos, se llevan a cabo evaluaciones endoscópicas e histológicas durante la etapa de diagnóstico. Además, debido a la estrecha relación entre estos desórdenes y las alergias alimentarias, se recomienda llevar a cabo una evaluación de alergias a múltiples alérgenos alimentarios, mediante pruebas de IgE y exámenes de alergias, y evaluar su relación con la eosinofilia periférica sanguínea para identificar posibles alergias alimentarias (Prussin 2014; Ridolo et al. 2016). A través de un diagnóstico completo y certero, es posible establecer una terapia de tratamiento efectiva para la enfermedad en cuestión.



El tratamiento de las EGE y EoE está compuesto por la intervención farmacológica y la intervención dietética. En algunos casos de mayor severidad de EoE en donde no hay una respuesta al tratamiento farmacológico y dietética, se lleva a cabo un tratamiento endoscópico (Ridolo et al. 2016). El objetivo del tratamiento en las EGE y la EoE es controlar los síntomas, corregir las complicaciones clínicas, y prevenir las secuelas a largo plazo de la enfermedad (Heine et al. 2011). El tratamiento farmacológico está compuesto por el uso de glucocorticoides, budesonida y fluticasona principalmente, mediante el cual se observa una mejora clínica e histopatológica en algunos pacientes (Ridolo et al. 2016). En algunos casos, los pacientes responden a el uso de inhibidores de la bomba de protones antes de usar los glucocorticoides, y se pone en duda el diagnóstico certero de EGE y/o EoE (Heine et al. 2011). También se han utilizado otros fármacos de tipo esteroides, inmunomoduladores, entre otros, para el tratamiento de estas enfermedades, pero su eficacia no es clara (Prussin 2014; Ridolo et al. 2016). El tratamiento dietético es prescrito inicialmente en conjunto con el tratamiento farmacológico (Ridolo et al. 2016). Existen tres tipos de tratamiento dietético: 1) Tratamiento dietético utilizando dietas elementales, el cual consiste en la administración de fórmulas elementales como único alimento; 2) tratamiento dietético utilizando una dieta con eliminación directa de alérgenos, el cual consiste en la eliminación de todos los alimentos que dieron positivo en las pruebas de alergias; 3) tratamiento con una dieta de eliminación empírica de alimentos, que consiste en la eliminación de algunos alimentos, generalmente los más alérgenos, y la reintroducción progresiva de estos para evaluar la respuesta que generan en el organismo (Ridolo et al. 2016; Kagalwalla 2014; Malhotra and Levine 2014). Un ejemplo de dieta empírica es la dieta de eliminación de seis alimentos con alta probabilidad de ser alérgenos: huevo, soya, nueces, alimentos marinos, leche y otros lácteos. (Ridolo et al. 2016). Generalmente, los pacientes lactantes inician el tratamiento con una dieta elemental, aunque muchos responden de manera positiva a la eliminación de leche de vaca como primera línea de tratamiento. En el caso de los adultos, se prueba la respuesta al tratamiento con la dieta de eliminación empírica y/o la dieta de eliminación directa de alérgenos y, en casos severos que no respondan a estas dietas, se emplean las dietas elementales (Heine et al. 2011). Por lo tanto, el tratamiento a emplear para cada paciente es variado y dependerá de la evolución, la presencia de alergias alimentarias, y la edad del paciente.

C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

Las fórmulas en base a aminoácidos libres (FAA) son fórmulas hipoalergénicas que han sido diseñadas para pacientes que requieren ingerir proteínas en su estructura más simple. Las proteínas que componen estas fórmulas están en forma de L-aminoácidos (Nutrition 2000). Debido a ello, las FAA son llamadas también fórmulas elementales. Estas fórmulas tienen un perfil nutricional completo ya que, además de

aportar proteínas, aportan también carbohidratos, lípidos y micronutrientes (Nutrition 2000). La composición nutricional de las FAA varía según el grupo etario y la enfermedad base de la población para la cual están dirigidas.

Las fórmulas elementales son fabricadas mediante calor e hidrólisis enzimática con el objetivo de romper las cadenas grandes de aminoácidos en aminoácidos libres. Así, hay una reducción en la antigenicidad de las fórmulas, por lo que son toleradas por la mayoría de pacientes con alergias alimentarias (Bahna 2008). Adicionalmente, las FAA están indicadas para pacientes con trastornos quirúrgicos, enfermedad inflamatoria intestinal, intestino corto, síndrome de malabsorción intestinal, diarrea intratable, insuficiencia pancreática, enteritis post-radiación, alergia e intolerancia alimentarias, y otras condiciones clínicas (Tamayo López et al. 1997).

En los pacientes que requieren el uso de dietas elementales debido a que su diagnóstico clínico no les permite la ingesta de proteínas en su estructura completa, las FAA son el componente principal de este tipo de dietas (Santangelo and McCloud 2009). La ventaja principal del uso de las dietas elementales es la mejoría rápida de los síntomas, en la mayoría de los casos. Las desventajas de este tipo de dieta incluyen un sabor desagradable que provoca que muchos pacientes no toleren la ingesta oral de la FAA y requieran de su administración por sonda, una baja adherencia debido a que no hay variedad en la dieta, la necesidad de un periodo de tiempo prolongado para la reintroducción de los alimentos que puede ser de meses a años, y un costo elevado del tratamiento (Bahna 2008; Vashi and Hirano 2013).

La composición de las FAA depende de la edad de los pacientes que la van a consumir. En el mercado internacional existen diversas FAA dirigidas a pacientes de diferentes grupos etarios. Principalmente, las fórmulas han sido diseñadas para los grupos etarios de 0 a 12 meses y mayores de un año.

La diferencia de la composición nutricional entre las dos fórmulas recae en la cantidad de nutrientes aportados. A continuación, se presenta la composición nutricional de una fórmula dirigida a pacientes 0-12 meses de edad, y una fórmula dirigida a pacientes mayores de un año.

Tabla N° 1

Composición nutricional de fórmula dirigida a pacientes 0-12 meses de edad vs. fórmula dirigida a pacientes mayores de un año.

Nutrientes por 100 ml	FAA 0-12 meses	FAA mayores de un año
Calorías	67	100
Proteínas (g)	1.8	2.9
Carbohidratos (g)	7.2	10.5
Lípidos (g)	3.4	5.1
Fibra (g)	0	0

Fuente: Fórmula Neocate LCP (0-12 meses) y Neocate Advance (mayores de un año). Tabla adaptada de Neocate Village ("Products - Neocate Village" 2017).

Actualmente, existen algunas fórmulas pediátricas en base a aminoácidos libres en el mercado nacional como Neocate (Nutricia), Elecare (Abbott Nutrition), PurAmino (Enfamil), y Alfamino (Nestlé). Sin embargo, no se ha encontrado información sobre FAA registradas en la página web de la DIGEMID o DIGESA. Según la base de datos proporcionada por el CEABE al 2016, el precio promedio de compra de la FAA en la institución es de s/.0.33 por gramo de FAA. La cantidad en gramos a utilizar depende de la edad y el peso del paciente, y puede fluctuar entre 10 gramos – 300 gramos.



III. METODOLOGIA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA



Se realizó una búsqueda de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de del uso de fórmulas en base a aminoácidos libres (FAA) en pacientes con gastroenteropatías eosinofílicas (GE). Se dio preferencia a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, se consideró extraer información con una estrategia de "bola de nieve" mediante la revisión de las referencias bibliográficas de las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios primarios, estudios descriptivos y revisiones narrativas seleccionadas, relevantes a la pregunta PICO a evaluar.



La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos The National Library of Medicine (Pubmed), y Cochrane Library. Asimismo, se buscó información en los metabuscadore Epistemonikos, y Translating Research into Practice (TRIPDATABASE). Específicamente, la búsqueda de guías de prácticas clínicas se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y The National Guideline of Clearinghouse (NGC), el repositorio creado por la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ). Adicionalmente, se realizó una búsqueda en una página de una asociación de desórdenes eosinofílicos como la American Partnership for Eosinophilic Disorders. Finalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA



Con la finalidad de realizar una búsqueda específica pero lo suficientemente sensible (tomando en cuenta la pregunta PICO y los criterios de elegibilidad), los términos de búsqueda utilizados consideraron la población de interés, la intervención y el diseño del estudio. Para ello se utilizaron los términos en lenguaje libre que se señalan a continuación:

- Eosinophilic esophagitis
- Eosinophilic gastroenteritis
- Amino acid based formula
- Elemental formula
- Nutrition

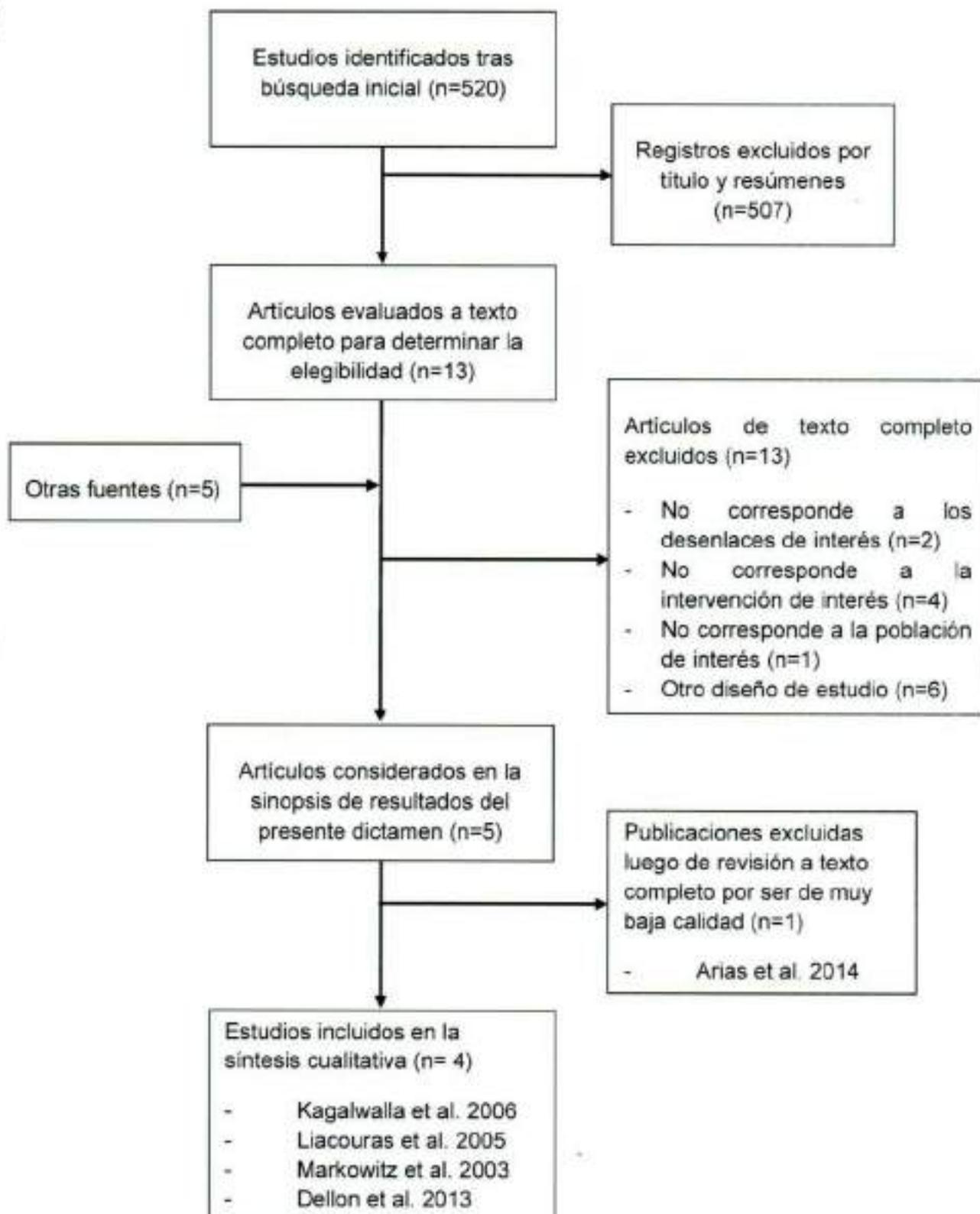
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se consideraron los estudios que evaluaron específicamente el uso de FAA para el tratamiento de GE. Con respecto al diseño del estudio, se consideraron guías de práctica clínica de mejor calidad metodológica disponible, tomando en consideración el dominio de rigor metodológico de la herramienta AGREE II, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos fase III. Se incluyeron, además, todos los ensayos clínicos aleatorizados de fase III que no fueron evaluados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. Se consideraron también estudios observacionales que responden a la pregunta PICO establecida.



IV. RESULTADOS

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica para el sustento del uso de fórmula en base a aminoácidos libres en pacientes pediátricos con gastroenteropatías eosinofílicas. Así, luego de revisar un total de 520 referencias resultados de la búsqueda bibliográfica, se seleccionaron 18 estudios relevantes para la pregunta PICO de interés. Finalmente, cuatro referencias fueron finalmente seleccionadas para ser analizadas, ya que responden a la pregunta PICO en evaluación.

A continuación, se detalla el resumen de los hallazgos según el tipo de evidencia científica encontrada para sustentar el FAA en pacientes con GE:

Guías Clínicas:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Dellon et al. 2013 "ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE).

Revisiones sistemáticas con meta-análisis:

Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Arias et al. 2014 "Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis"

El objetivo de esta revisión sistemática (RS) con meta-análisis fue evaluar la eficacia de los diferentes tratamientos dietéticos en la remisión de la esofagitis eosinofílica (EoE) en pacientes. La RS incluyó 33 estudios observacionales que evaluaban el efecto de cualquier tipo de tratamiento dietético en pacientes con EoE. De ellos, 13 estudios evaluaron la eficacia de una dieta elemental compuesta únicamente por una fórmula en base a aminoácidos libres (FAA) en pacientes con EoE. Los demás estudios incluidos evaluaron el efecto de otras intervenciones dietéticas como una dieta de eliminación directa de alérgenos y una dieta de eliminación de seis alimentos. Esta RS no se incluyó en la sección de descripción y evaluación debido a que la calidad metodológica de los estudios incluidos es baja. Los estudios incluidos contaban con un diseño de estudio observacional, incluyendo reporte de casos, estudios descriptivos y estudios retrospectivos. Esta RS es la única que evaluó el efecto de intervenciones dietéticas en el tratamiento de EoE.

Ensayos clínicos:

La búsqueda no identificó ensayos clínicos relevantes a la pregunta PICO de interés.

Ensayos Clínicos no publicados:

La búsqueda no identificó ensayos clínicos no publicados que respondan a la pregunta PICO de interés.

Estudios observacionales:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación:

- Kagalwalla et al. 2006 "Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis".
- Liacouras et al. 2005 "Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children".
- Markowitz et al. 2003 "Elemental Diet Is an Effective Treatment for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents".

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Dellon et al. 2013 "ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE)"

Este estudio es un documento de tipo guía de práctica clínica (GPC) que establece recomendaciones sobre el diagnóstico y el manejo de la EoE. Los métodos terapéuticos recomendados para tratar pacientes con EoE son farmacológicos, dietarios, y endoscópicos. Las recomendaciones establecidas por la GPC son clasificadas según fuerza de la recomendación (fuerte o condicional) y grado de evidencia (fuerte¹, moderado², bajo³ o muy bajo⁴).

Dentro de los tratamientos dietéticos se recomienda la implementación de una dieta elemental, dieta empírica, o dieta de eliminación directa de alérgenos para el tratamiento de la EoE en pacientes pediátricos y adultos. La recomendación fue

¹ Poco probable que futuras investigaciones cambien la confianza del estimado

² Es probable que futuras investigaciones cambien la confianza del estimado

³ Es muy probable que futuras investigaciones cambien la confianza del estimado

⁴ El efecto del estimado es incierto

clasificada como "fuerte" y el grado de evidencia como "moderada." La evidencia que respalda la recomendación son estudios observacionales de baja calidad metodológica, tres de ellos incluidos en el presente dictamen (Markowitz et al. 2003; Liacouras et al. 2005; Kagalwalla et al. 2006), y dos excluidos debido a que los desenlaces no cumplen con los desenlaces de interés de la pregunta PICO en investigación (Kelly et al. 1995; Henderson et al. 2012).

Esta GPC no presenta la metodología empleada para su elaboración, por lo que no es posible determinar si es que los métodos utilizados para la formulación de sus recomendaciones son los adecuados. Además, los estudios utilizados para la elaboración de sus recomendaciones cuentan con un diseño de estudio observacional y presentan diversas limitaciones metodológicas, por lo que son considerados evidencia de baja calidad. Esta GPC fue incluida en el dictamen debido a que es la única GPC encontrada que plantea recomendaciones basadas en evidencia sobre el tratamiento dietético a utilizar en pacientes con EoE. No obstante, sus recomendaciones deben ser tomadas en cuenta con precaución a la hora de definir el mejor método terapéutico para pacientes con GE.

ii. ESTUDIOS PRIMARIOS

Kagalwalla et al. 2006 "Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis".

Cohorte retrospectiva que compara el efecto de la dieta de eliminación de seis alimentos con una dieta elemental en dos cohortes de pacientes pediátricos diagnosticados con EoE. La primera cohorte estuvo compuesta por 27 niños con una media de edad de 6.4 años, que recibieron como método de tratamiento una dieta elemental compuesta exclusivamente por una FAA (Neocate). La FAA fue administrada vía nasogástrica o por gastrostomías, con el objetivo de asegurar el cumplimiento del tratamiento. La segunda cohorte estuvo compuesta por 39 niños con una media de edad de 6.2 años, que fueron tratados con una dieta de eliminación de seis alimentos durante seis semanas. Esta dieta incluía todos los alimentos sólidos, con excepción de la proteína de leche de vaca, soya, huevos, trigo, nueces, pescado, y productos procesados que contengan alguno de estos alimentos. Los desenlaces medidos fueron en base a la sintomatología y a la respuesta histológica. En el estudio se evaluaron los siguientes desenlaces de interés asociados a la pregunta PICO en investigación: recuento de linfocitos en mucosa, disfagia, náuseas, vómitos, y retraso en el desarrollo. Se reportaron los síntomas antes de iniciar el tratamiento y al finalizar el tratamiento. Para medir la respuesta histológica se llevó a cabo un examen de biopsia endoscópica después de seis semanas de tratamiento, en el cual se midió el recuento de eosinófilos en el área del esófago con mayor densidad de eosinófilos. La respuesta se clasificó según el número de eosinófilos como a) resolución histológica

completa (0-1 por HPF), mejoría histológica significativa (≤ 10 por HPF), respuesta parcial (11-20 por HPF), y tratamiento fallido (≥ 20 por HPF).

La cohorte de niños con el tratamiento de dieta de eliminación de seis alimentos se redujo a 35 niños debido al incumplimiento de la dieta y a que algunos necesitaron excluir más de seis alimentos de su alimentación. De igual manera, la cohorte de niños que recibieron una FAA se redujo a 25 niños debido al incumplimiento de la dieta por parte de algunos pacientes. Los análisis fueron realizados en relación a las características basales de cada cohorte de manera individual, y no se llevó a cabo un análisis estadístico comparativo entre las dos cohortes. Los resultados muestran que luego de seis semanas de tratamiento con una dieta de eliminación o una dieta elemental, se observó una resolución completa de la disfagia y las náuseas en todos los pacientes de ambos grupos dietarios que padecían de estos síntomas. La presencia de vómitos fue resuelta en la mayoría de pacientes de ambos grupos, con excepción de un paciente alimentado con la dieta de eliminación de seis alimentos, quien no mostró cambios con el tratamiento. El retraso en el desarrollo se resolvió en todos los pacientes que llevaron la dieta de eliminación de 6 alimentos, mientras que en el grupo alimentado con FAA se resolvió en todos los pacientes menos en uno (Tabla N° 2). En cuanto al examen de biopsia endoscópica para evaluar la mejora histológica, los resultados mostraron una mejora estadísticamente significativa en ambas cohortes. En los pacientes que recibieron una dieta elemental, el recuento de eosinófilos en mucosa se redujo de 58.8 ± 31.9 antes del tratamiento, a 3.6 ± 5 después del tratamiento, mostrando una mejoría histológica significativa. Asimismo, el conteo de eosinófilos se redujo de 80.2 ± 44.0 a 13.6 ± 23.8 en los pacientes que fueron tratados con una dieta de eliminación de alimentos. Según la clasificación presentada, se observó una resolución histológica completa en el 29% de pacientes con la dieta de eliminación de seis alimentos, y 56% de pacientes con una dieta elemental, y una mejoría histológica significativa en el 74% y 88% de pacientes con una dieta de eliminación y dieta elemental, respectivamente. Se debe recalcar que ninguno de los análisis estadísticos empleados en el estudio presentan valores p.

Tabla N° 2

Síntomas iniciales y respuesta al tratamiento

Síntomas iniciales	Dieta de eliminación de seis alimentos (n=35)			Dieta elemental (n=25)		
	Resuelto	Mejora	Sin cambios	Resuelto	Mejora	Sin cambios
Vómitos	15	5	1	15	3	
Disfagia	8			2		
Retraso en el desarrollo	5			14	1	
Náuseas	4			0		

Fuente: Tabla adaptada de Kagalwalla et al



Este estudio es relevante para el presente dictamen debido a que compara de manera descriptiva el uso de FAA con otro método terapéutico dietético. La mayor parte de los pacientes incluidos en el estudio tuvieron una mejora histológica significativa. Los resultados del estudio son importantes ya que muestran una reducción en el número de eosinófilos infiltrados en el esófago con las dos dietas, siendo mayor en los pacientes que recibieron una dieta elemental. De igual manera, ambos métodos de tratamiento dietéticos mostraron un efecto similar al resolver la disfagia, vómitos, retraso en el crecimiento, y náuseas en la mayoría de los pacientes. Si bien los resultados del estudio muestran resultados alentadores sobre el uso de una dieta elemental con FAA como tratamiento para la EoE, esta información debe ser tomada en cuenta con precaución a la hora de establecer el tratamiento a utilizar en pacientes con GE debido a que es un estudio retrospectivo que presenta mayor riesgo de sesgo durante el proceso de recolección de información. Asimismo, es importante mencionar que este estudio evalúa solo a pacientes con EoE, una de las enfermedades que componen el grupo de GE, la cual es solo una parte de la población de la pregunta PICO en evaluación.

Liacouras et al. 2005 "Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children".



Estudio de cohorte retrospectivo en 388 pacientes pediátricos con EoE. Los pacientes incluidos fueron agrupados desde 1994 al 2004 en la división de gastroenterología y nutrición del The Children's Hospital of Philadelphia. El tratamiento dietético empleado fue una dieta de eliminación directa de alimentos alérgenos alimentarios para todos los pacientes que dieron positivo a las pruebas de alergia alimentaria, o una dieta elemental en base a una FAA (Neocate) para los pacientes que no evidenciaron alergias alimentarias. Los pacientes que no respondieron a la dieta de eliminación de alimentos alérgenos recibieron posteriormente una dieta elemental. Los desenlaces medidos asociados a la pregunta PICO en evaluación fueron el recuento de eosinófilos en mucosa, síntomas de reflujo gastrointestinal no específicos, y síntomas de disfagia no específicos.

Por un lado, 172 pacientes con una edad media de 8.1 ± 4.3 años recibieron una dieta elemental compuesta por una FAA, de los cuales 164 completaron el tratamiento y los otros 8 se perdieron en el proceso. La mayoría de los pacientes fueron alimentados por una sonda nasogástrica. Por otro lado, se empleó la dieta de eliminación de alimentos alérgenos en 75 pacientes, de acuerdo a los resultados de las pruebas de alergias alimentarias. Se hizo seguimiento de los pacientes por un periodo de nueve meses, pero los resultados reportados fueron tomados al mes de iniciar el tratamiento.



Los resultados del estudio muestran mejoras significativas con respecto a su basal en los desenlaces de interés un mes luego de haber iniciado el tratamiento con una FAA o con la dieta de eliminación de alimentos alérgenos. Respecto al recuento de eosinófilos, se observó una reducción de eosinófilos de 38.7 ± 10.3 HPF previo al tratamiento, a 1.1 ± 0.6 HPF un mes después de haber iniciado el consumo de la FAA, con un valor p significativo de 0.001. En los pacientes con dieta de eliminación de alimentos alérgenos, el recuento de eosinófilos disminuyó de 47.5 ± 12.1 a 5.3 ± 2.7 . En el caso de los síntomas gastrointestinales, se observa en el grupo que recibió la FAA que antes de iniciar el tratamiento 134 pacientes pediátricos padecían de esta sintomatología, y un mes luego de administrar la FAA solo tres pacientes presentaron estos síntomas. De igual manera, en los pacientes con dieta de eliminación de alérgenos, la prevalencia de los síntomas gastrointestinales también se redujo de 54 pacientes a dos pacientes. En el caso de los síntomas de disfagia, se observó una reducción importante de la prevalencia de síntomas de 30 pacientes a un paciente en el grupo que recibió la FAA, y de 21 a un paciente en el grupo que recibió la dieta de eliminación de alimentos alérgenos. Es importante mencionar que los autores no especifican cuáles fueron los síntomas gastrointestinales específicos evaluados, pero se asume que coinciden con los desenlaces de la pregunta PICO en evaluación.



Este estudio fue incluido en el dictamen debido a que es el estudio descriptivo con mayor tamaño de muestra encontrado que describe el efecto de tratamientos dietarios en pacientes pediátricos con EoE. Los resultados muestran un beneficio en el consumo de la FAA y dieta de eliminación de alimentos alérgenos para el tratamiento de pacientes con EoE. En las dos cohortes se observó un efecto muy similar de las dietas en cuanto a la reducción de los síntomas gastrointestinales y de disfagia; sin embargo, se observa mayor reducción del recuento de eosinófilos en el grupo de pacientes que recibieron como tratamiento la FAA. Se debe de tener en cuenta que las comparaciones presentadas son descriptivas debido a que en el estudio no se llevó a cabo un análisis estadístico comparativo entre ambas cohortes. El presente estudio cuenta con diversas limitaciones metodológicas que son características de un estudio observacional retrospectivo, incluyendo la falta de control de variables confusoras y aleatorización de la muestra, y un riesgo de sesgo alto de la información recopilada ya que estas provienen de historias clínicas. Finalmente, se debe tener en cuenta que la muestra del presente estudio no incluye a los pacientes con colitis eosinofílica, duodenitis eosinofílica o gastritis eosinofílica. Por lo tanto, los resultados obtenidos en este estudio solo serían generalizables una parte (i.e. pacientes con diagnóstico de EGE) de la población de interés de la pregunta PICO en evaluación. Así, se recomienda tomar con cautela los resultados de este estudio para la toma de decisión sobre cuál es el mejor tratamiento a utilizar en pacientes con GE.



Markowitz et al. 2003 "Elemental Diet Is an Effective Treatment for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents".



Cohorte retrospectiva que evalúa el efecto de una dieta elemental en el tratamiento de pacientes con enfermedad de reflujo gastroesofágico y presencia de eosinófilos en el tejido esofágico. Los pacientes fueron identificados de la división de gastroenterología y nutrición del Children's Hospital of Philadelphia y diagnosticados mediante el recuento de eosinófilos en mucosa. En los pacientes con sospecha de EoE, se les administró un tratamiento previo que consistió en inhibidores de la bomba de protones para descartar el diagnóstico de eosinofilia esofágica sensible a inhibidores de la bomba de protones. Si los síntomas persistían por más de tres meses, los pacientes fueron diagnosticados con EoE e incluidos en el estudio.



Se incluyeron 51 pacientes pediátricos con una media de edad de 8.3 ± 3.1 años. De ellos, 33 eran hombres, el 71% presentaba vómitos o regurgitación, y el 14% presentaba disfagia. Los pacientes incluidos recibieron una dieta compuesta por una FAA (Neocate). La fórmula fue administrada a tres pacientes vía oral y a 48 pacientes vía nasogástrica. Adicionalmente, los pacientes podían ingerir agua y una fruta al día. Junto con el tratamiento nutricional, los pacientes continuaron recibiendo inhibidores de la bomba de protones. Los desenlaces medidos asociados a la pregunta PICO fueron vómitos, disfagia, y recuento de eosinófilos. La medición de los síntomas se llevó a cabo una vez a la semana y se repitió la esofagoduodenoscopia al mes de haber iniciado el tratamiento.



Los resultados muestran una reducción significativa de los síntomas en los pacientes al recibir la FAA. De los 36 pacientes que presentaron vómitos al inicio del estudio, solo uno de ellos persistió con los síntomas luego de recibir la FAA. Adicionalmente, los síntomas de disfagia se resolvieron en el total de pacientes que los manifestaron al inicio del estudio ($n=7$). En el caso del recuento de eosinófilos en mucosa, la cifra se redujo de 33.7 ± 10.3 antes de iniciar el tratamiento, y a 1.0 ± 0.6 después del tratamiento con una dieta elemental.



Los resultados de este estudio muestran una reducción significativa del recuento de eosinófilos en mucosa y una resolución de los vómitos y la disfagia en la mayoría de los pacientes que recibieron el tratamiento. Si bien los resultados muestran beneficios sobre el uso de las FAA en pacientes con EoE, estos deben de ser tomados en cuenta con precaución. Esto se debe a que el presente estudio tiene un diseño observacional en el cual no se controlan las varias confusoras y no se puede concluir causalidad. Además, se debe tener en cuenta que el efecto de la FAA en el estudio puede encontrarse alterado debido a que el tratamiento no estaba compuesto exclusivamente por la fórmula, sino que también incluía la ingesta de agua y fruta dentro del tratamiento dietético, y la administración de inhibidores de la bomba de protones dentro del tratamiento farmacológico, por lo que los resultados del estudio no pueden ser atribuidos únicamente a la FAA. Finalmente, es importante recalcar que este

estudio se lleva a cabo únicamente en pacientes con EoE, por lo que se evalúa solo a una parte de la población de la pregunta PICO en evaluación. Por lo expuesto, se recomienda tomar en cuenta los resultados de este estudio con precaución para responder a la pregunta PICO establecida.



V. DISCUSIÓN



La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a la fecha (febrero 2017) con respecto al uso de la fórmula en base a aminoácidos libres (FAA), en pacientes con gastroenteropatías eosinofílicas (GE). Así, la evidencia considerada para el presente dictamen incluye tres estudios observacionales de tipo cohortes retrospectivas (Kagalwalla 2014; Liacouras et al. 2005; Markowitz et al. 2003) y una guía de práctica clínica (GPC) (Dellon et al. 2013). Dos de los estudios incluidos compararon de manera descriptiva el efecto de la FAA frente a otros tratamientos dietéticos, como la dieta de eliminación de seis alimentos (Kagalwalla et al. 2006), y la dieta de eliminación directa de alérgenos alimentarios (Liacouras et al. 2005); mientras que uno de los estudios describió el efecto de la FAA solo en una población grande de pacientes pediátricos con esofagitis eosinofílica (EoE) (Markowitz et al. 2003). No se encontró ningún estudio que utilice la FAA para el tratamiento de las gastroenteritis eosinofílicas (EGE) en pacientes pediátricos.



Los estudios incluidos en el dictamen muestran en sus resultados que las FAA tienen un efecto beneficioso similares a la dieta de eliminación de seis alimentos y la dieta de eliminación directa de alimentos alérgenos en la reducción de síntomas gastrointestinales, incluyendo vómitos y náuseas, (Kagalwalla et al. 2006; Liacouras et al. 2005) síntomas de disfagia (Kagalwalla et al. 2006; Liacouras et al. 2005), y retraso en el desarrollo (Kagalwalla et al. 2006). De igual manera, el estudio de Markowitz et al. también reporta una reducción de los vómitos y disfagia en los pacientes pediátricos que consumen una FAA. En el caso del desenlace de recuento de eosinófilos, el estudio de Kagalwalla et al. mostró una reducción del recuento de eosinófilos utilizando la dieta elemental con FAA y una dieta de eliminación de seis alimentos. El mismo patrón de respuesta se describió en el estudio de Liacouras et al., en el cual se reportó una reducción de eosinófilos en los pacientes que consumían FAA y una dieta de eliminación directa de alérgenos alimentarios. Similarmente, el estudio de Markowitz et al. describió una reducción de los vómitos, disfagia y recuento de eosinófilos en los pacientes que consumieron una dieta elemental con FAA.

Todos los estudios incluidos en el dictamen presentan limitaciones propias de un estudio observacional retrospectivo. En primer lugar, los estudios se caracterizan por no controlar variables confusoras conocidas en el diseño o análisis estadístico de los estudios. Esto provoca que los resultados se vean afectados por estas variables, y no permite concluir causalidad. En segundo lugar, las cohortes incluidas en los estudios no se encuentran bien definidas debido a que han sido formadas mediante la recopilación de pacientes de las bases de datos de diversas instituciones, divididos según la intervención empleada para el tratamiento de las EoE. Por esta razón, las cohortes incluidas en los estudios no son comparables, y los estudios realizan una comparación descriptiva, más no estadística, del efecto de la FAA y las dietas de eliminación en los pacientes. Finalmente, existe desigualdad en las características



basales de los pacientes que componen las cohortes, debido a que la información ha sido recogida de manera retrospectiva. Las limitaciones mencionadas provocan una disminución de la validez interna y externa de los resultados. En el caso de la GPC, esta recomienda el uso de una dieta elemental, dieta empírica, o dieta de eliminación directa de alérgenos para el tratamiento de la EoE; no obstante, se desconoce la metodología utilizada para la formulación de sus recomendaciones. Por esta razón, se recomienda no tomar como concluyentes los resultados de los estudios incluidos en el presente dictamen.



Si bien las FAA han mostrado tener un efecto beneficioso en los estudios observacionales, este tipo de dieta puede repercutir en la recuperación de los pacientes con GE. Debido a la baja palatabilidad de las FAA, muchos pacientes no toleran la alimentación vía oral y requieren del uso de sondas o gastrostomías para alimentarse. Sin embargo, el uso de estas vías de alimentación tiene ciertas desventajas. Por un lado, son métodos terapéuticos invasivos que afectan la calidad de vida de los pacientes. Por otro lado, el periodo de reintroducción de los alimentos es largo en los pacientes pediátricos alimentados por sonda, ya que estos suelen generar intolerancias al recibir los alimentos por la vía oral. Caso contrario, cuando las FAA son administradas vía oral, la reintroducción de los alimentos es considerablemente más rápido. Sin embargo, aun así, la FAA sea administrada vía oral, emplear una dieta elemental compuesta únicamente por la FAA genera una problemática en el proceso de reintroducción de los alimentos, dificultando así la recuperación temprana y la posibilidad de identificar los alimentos que generan efectos adversos en cada individuo. Por esta razón, se recomienda utilizar las dietas elementales con FAA únicamente en los casos en los que los pacientes no respondan a las dietas de eliminación.



Existen otras alternativas de tratamiento dietético para las GE, que incluyen la dieta de eliminación de seis alimentos y la dieta de eliminación directa de alérgenos alimentarios para el tratamiento, que tienen ciertas ventajas frente a las FAA. Estas dietas no eliminan los alimentos vía oral, sino que restringen únicamente los alimentos que se cree que podrían estar generando la infiltración de eosinófilos. La efectividad de estas dietas se basa en que muchos pacientes con GE cuentan con alergias alimentarias mediadas o no mediadas por IgE que responden positivamente cuando se eliminan ciertos alérgenos de la dieta. Luego de que el paciente haya respondido al tratamiento, se inicia el proceso de reintroducción gradual de los alimentos restringidos, con el objetivo de identificar cuáles son los alimentos que generan efectos adversos en los pacientes. Así, es posible tomar medidas terapéuticas de acuerdo a los resultados obtenidos, manteniendo la alimentación vía oral del paciente pediátrico. No obstante, los pacientes intolerantes a múltiples proteínas de la dieta, que representan a la población de la pregunta PICO en evaluación, no responden a este tipo de dietas, por lo que es necesario alimentarlos mediante dietas elementales con FAA.



La elección del tratamiento dietético a utilizar generalmente se basa en un ensayo-error según la respuesta de tolerancia del paciente. En primer lugar, se recomienda establecer las dietas de eliminación como medidas terapéuticas debido a las ventajas mencionadas anteriormente. En el caso de que los pacientes no respondan a las dietas de eliminación, ya que son intolerantes a múltiples proteínas de la dieta, se recomienda iniciar el tratamiento con las FAA. En los pacientes menores de 6 meses que no pueden ingerir alimentos, el tratamiento inicial está compuesto por una FAA. La elección de la FAA como método terapéutico está basada en que estas fórmulas son hipoalergénicas y están compuestas por proteínas en forma de aminoácidos libres, moléculas incapaces de producir reacciones alérgicas en el organismo. Debido a su composición, las FAA no desencadenan alergias alimentarias ni procesos de infiltración de eosinófilos en el tejido de los pacientes con GE. Así, en base a aspectos teóricos, existe plausibilidad biológica que sustente el uso de la FAA en pacientes con GE.



Adicionalmente, se debe recalcar que los estudios encontrados e incluidos en el presente dictamen evalúan únicamente el efecto de la FAA en pacientes con EoE, debido a que no se encontró evidencia científica que evalúe esta intervención en otro tipo de GE, como las EGE. No obstante, es importante mencionar que la EoE y las demás enfermedades eosinofílicas cuentan con una patogenia parecida, incluyendo la presencia de inflamación eosinofílica del tejido, enfermedad alérgica coexistente, eosinofilia periférica, y polisensibilización de alérgenos alimentarios (Prussin 2014). Por ello, a pesar de las diferencias en la ubicación de la infiltración de eosinófilos, las GE tienen mecanismos de acción en común (Prussin 2014). Debido a la similitud fisiopatológica que existe entre las GE, se considera que los estudios incluidos que evalúan el uso de FAA en EoE podrían ser extrapolables a la población de EGE, representando así evidencia indirecta que ayude a responder a la pregunta PICO en evaluación.



Finalmente, la escasa evidencia científica encontrada sobre el uso de las FAA en pacientes pediátricos con GE no permite formular conclusiones sobre cuál es el mejor tratamiento a emplear. En el caso de los pacientes con GE con intolerancias a múltiples proteínas de la dieta no reciban como tratamiento la FAA, no existe otra opción de tratamiento nutricional. La nutrición parenteral total no es considerada una opción de tratamiento cuando el tracto gastrointestinal se encuentra funcionando, debido a que es una terapia invasiva y que presenta varios efectos adversos. Por ello, se acude a la opinión de expertos de especialistas en pediatría, el Dr. Marco Antonio Morales y la Dra. Ana Muñoz, que reportan que los pacientes pediátricos que no reciben la FAA van a presentar a corto plazo un deterioro del estado nutricional, síntomas de reflujo, dolor abdominal, y/o diarrea crónica o coloparesia. A largo plazo, existe un alto riesgo de desnutrición severa, morbilidad, y mortalidad en los pacientes que no consuman la FAA. Además, los expertos mencionan que, si es que la enfermedad no se llega a tratar, se puede volver una condición crónica que agravaría el estado de salud del paciente. Debido a las razones expuestas, los especialistas en

pediatría tienen la opinión de que las FAA son el mejor método terapéutico a emplear en los pacientes con GE con intolerancia a múltiples proteínas de la dieta. Así, el uso de las FAA puede evitar la inflamación de los tejidos provocada por la infiltración de eosinófilos, y las carencias nutricionales ocasionadas por una inadecuada ingesta de nutrientes. Finalmente, es importante mencionar que la población pediátrica es una población vulnerable que requiere de una adecuada nutrición para asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo durante la infancia.



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el uso de la fórmula en base a aminoácidos libres (FAA) en pacientes con gastroenteropatías eosinofílicas (GE). La evidencia encontrada que evalúa el uso de la FAA en pacientes con GE es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de una guía de práctica clínica (GPC) y tres estudios observacionales retrospectivos que evalúan el uso de la FAA en pacientes con esofagitis eosinofílica (EoE). Ninguno de los estudios evaluó el uso de la FAA en pacientes con otros tipos de GE, como gastritis, enteritis y/o colitis eosinofílica.
- Tres cohortes retrospectivas incluidas en el dictamen describieron el efecto de la FAA y otros tratamientos dietéticos, incluyendo la dieta de eliminación de seis alimentos y la dieta de eliminación directa de alérgenos alimentarios en una población amplia de pacientes pediátricos con EoE. Los resultados de los estudios mostraron un efecto similar de la FAA y las dietas de eliminación en el desenlace de síntomas gastrointestinales. La GPC incluida recomienda el uso de FAA y dietas de eliminación para el tratamiento de EoE, pero se desconoce la metodología empleada para elaboración de sus recomendaciones. La calidad de evidencia de los estudios incluidos es baja.
- Si bien las FAA han mostrado tener un efecto beneficioso en los estudios observacionales, este tipo de dieta puede repercutir en el proceso de reintroducción de los alimentos, dificultando así la recuperación temprana y la posibilidad de identificar los alimentos que generan efectos adversos en cada individuo. Por esta razón, se recomienda utilizar las dietas elementales con FAA únicamente en los casos en los que los pacientes no respondan a las dietas de eliminación.
- La elección del tratamiento dietético a utilizar se basa en un ensayo-error según la respuesta de tolerancia del paciente. En primer lugar, se recomienda establecer las dietas de eliminación como medidas terapéuticas. En el caso de que los pacientes no respondan a las dietas de eliminación, se recomienda iniciar el tratamiento con las FAA. La elección de la FAA se basa en que son fórmulas hipoalergénicas compuestas por proteínas en forma de aminoácidos libres, moléculas incapaces de producir reacciones alérgicas en el organismo y de desencadenar el proceso de infiltración de eosinófilos en el tejido de los pacientes con GE. Así, en base a aspectos teóricos, existe plausibilidad biológica que sustente el uso de la FAA en pacientes con GE.
- Los estudios encontrados e incluidos en el presente dictamen evalúan únicamente el efecto de la FAA en pacientes con EoE. No obstante, debido a la similitud fisiopatológica que existe entre la GE, se considera que los estudios incluidos que evalúan el uso de FAA en EoE podrían ser extrapolables a la



población de EGE, representando así evidencia indirecta que ayude a responder a la pregunta PICO en evaluación:

- 
- No se ha encontrado evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustente la eficacia y seguridad del uso de FAA en pacientes con GE. Ante la escasez de evidencia, se recurrió a la opinión de especialistas en pediatría, los cuales señalan que los pacientes con GE e intolerancias a múltiples proteínas de la dieta que no reciban FAA van a presentar un deterioro del estado nutricional, síntomas de reflujo, dolor abdominal, diarrea crónica o coloparesia, y un aumento del riesgo de morbilidades y mortalidades. Por lo tanto, se considera el uso de las FAA como una alternativa de tratamiento para las GE.
 - Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de las FAA en pacientes con GE, según las condiciones establecidas en el Anexo 01. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



VII. RECOMENDACIONES

Debido a que las composiciones nutricionales de las fórmulas difieren de acuerdo al grupo etario al cual están dirigidas, se considera necesario crear diferentes códigos SAP para el producto fórmula en base a aminoácidos libres. Un código SAP debe estar destinado a las FAA para pacientes de 0-12 meses, y el otro código para pacientes mayores de 1 año. Así, de acuerdo a la edad del paciente se solicitará la compra de la FAA que cumpla con los requerimientos nutricionales de cada individuo.

Asimismo, luego de usados la FAA, se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, por cada paciente, un informe con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016. El informe debe ser remitido al año de haber iniciado el uso de la FAA. El informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces Clínicos a reportar:

- Perfil hematológico
- Perfil bioquímica
- Perfil hepático
- Perfil de hierro
- Descarte de inmunodeficiencias primarias y secundarias
- Dosaje de inmunoglobulinas
- Perfil de células T
- Valoración nutricional (peso/edad y talla/edad)
- Coprológico funcional.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

Bahna, Sami L. 2008. "Hypoallergenic Formulas: Optimal Choices for Treatment versus Prevention." *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology* 101 (5): 453-459-461, 481. doi:10.1016/S1081-1206(10)60281-5.



Dellon, Evan S., Nirmala Gonsalves, Ikuo Hirano, Glenn T. Furuta, Chris A. Liacouras, and David A. Katzka. 2013. "ACG Clinical Guideline: Evidenced Based Approach to the Diagnosis and Management of Esophageal Eosinophilia and Eosinophilic Esophagitis (EoE)." *The American Journal of Gastroenterology* 108 (5): 679-92. doi:10.1038/ajg.2013.71.



Heine, Ralf G., Mark Nethercote, Jeremy Rosenbaum, and Katrina J. Allen. 2011. "Emerging Management Concepts for Eosinophilic Esophagitis in Children." *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 26 (7): 1106-13. doi:10.1111/j.1440-1746.2011.06757.x.

Henderson, Carol J., J. Pablo Abonia, Eileen C. King, Philip E. Putnam, Margaret H. Collins, James P. Franciosi, and Marc E. Rothenberg. 2012. "Comparative Dietary Therapy Effectiveness in Remission of Pediatric Eosinophilic Esophagitis." *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 129 (6): 1570-78. doi:10.1016/j.jaci.2012.03.023.



Kagalwalla, Amir F. 2014. "Dietary Treatment of Eosinophilic Esophagitis in Children." *Digestive Diseases* 32 (1-2): 114-19. doi:10.1159/000357086.



Kagalwalla, Amir F., Timothy A. Sentongo, Sally Ritz, Therese Hess, Suzanne P. Nelson, Karan M. Emerick, Hector Melin-Aldana, and B. U. K. Li. 2006. "Effect of Six-Food Elimination Diet on Clinical and Histologic Outcomes in Eosinophilic Esophagitis." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 4 (9): 1097-1102. doi:10.1016/j.cgh.2006.05.026.



Kelly, K. J., A. J. Lazenby, P. C. Rowe, J. H. Yardley, J. A. Perman, and H. A. Sampson. 1995. "Eosinophilic Esophagitis Attributed to Gastroesophageal Reflux: Improvement with an Amino Acid-Based Formula." *Gastroenterology* 109 (5): 1503-12.

Liacouras, Chris A., Jonathan M. Spergel, Eduardo Ruchelli, Ritu Verma, Maria Mascarenhas, Edisio Semeao, Jonathan Flick, et al. 2005. "Eosinophilic Esophagitis: A 10-Year Experience in 381 Children." *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association* 3 (12): 1198-1205.

Malhotra, Neha, and Jeremiah Levine. 2014. "Eosinophilic Esophagitis: An Autoimmune Esophageal Disorder." *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care* 44 (11): 335–40. doi:10.1016/j.cppeds.2014.10.004.

Markowitz, Jonathan E., Jonathan M. Spergel, Eduardo Ruchelli, and Chris A. Liacouras. 2003. "Elemental Diet Is an Effective Treatment for Eosinophilic Esophagitis in Children and Adolescents." *The American Journal of Gastroenterology* 98 (4): 777–82. doi:10.1111/j.1572-0241.2003.07390.x.

Nutrition, Committee on. 2000. "Hypoallergenic Infant Formulas." *Pediatrics* 106 (2): 346–49.

"Products - Neocate Village." 2017. Accessed March 9. <http://neocatevillage.com.au/products/>.

Prussin, Galman. 2014. "Eosinophilic Gastroenteritis and Related Eosinophilic Disorders." *Gastroenterology Clinics of North America* 43 (2): 317–27. doi:10.1016/j.gtc.2014.02.013.

Ridolo, Erminia, Valerie Melli, Gianluigi De' Angelis, and Irene Martignago. 2016. "Eosinophilic Disorders of the Gastro-Intestinal Tract: An Update." *Clinical and Molecular Allergy: CMA* 14 (December). doi:10.1186/s12948-016-0055-y.

Santangelo, Catherine M., and Emily McCloud. 2009. "Nutritional Management of Children Who Have Food Allergies and Eosinophilic Esophagitis." *Immunology and Allergy Clinics* 29 (1): 77–84. doi:10.1016/j.iac.2008.09.009.

Tamayo López, G., A. Sáenz de Urturi, M. R. Hernández Sáez, C. Pedrón Giner, and M. D. García Novo. 1997. "[Special infant formulas]." *Anales Espanoles De Pediatria* 47 (5): 455–65.

Vashi, Ronak, and Ikuo Hirano. 2013. "Diet Therapy for Eosinophilic Esophagitis: When, Why and How." *Current Opinion in Gastroenterology* 29 (4): 407–15. doi:10.1097/MOG.0b013e328362285d.

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la fórmula en base a aminoácidos libres (FAA), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos (estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico):

Diagnóstico/condición de salud	Gastroenteropatías eosinofílicas con intolerancia a múltiples proteínas de la dieta**
Grupo etario	Pacientes menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	06 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Se requiere endoscopia diagnóstica: - En caso de esofagitis eosinofílica: → Biopsia del esófago: >15 eosinófilos/campo - En caso de eosinofilia en el resto del tubo digestivo: → Biopsia del resto del tubo digestivo (estómago, duodeno, colon): >20 eosinófilos/campo Descarte de parasitosis Descarte de enfermedad inflamatoria intestinal
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Perfil hematológico - Perfil bioquímica - Perfil hepático - Perfil de hierro - Descarte de inmunodeficiencias primarias y secundarias - Dosaje de inmunoglobulinas - Perfil de células T - Valoración nutricional (peso/edad y talla/edad) - Coprológico funcional
Presentar la siguiente información debidamente documentada anualmente y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016	<ul style="list-style-type: none"> - Endoscopia con biopsia a los tres meses - Evaluación nutricional trimestral (peso/edad y talla/edad) - Evaluación clínica trimestral

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de nutrición clínica de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

**Que no responden a las dietas de eliminación de seis alimentos y dieta de eliminación de alérgenos alimentarios.