



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 016-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA CON ALTO CONTENIDO DE TRIGLICERIDOS DE CADENA MEDIA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA Y ALERGIA A LA LECHE DE VACA



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



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

Marzo, 2022



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 e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Paola Andrea Rivera Ramirez - equipo técnico evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Paula Alejandra Burela Prado - equipo técnico revisor, Subdirección de Evaluación de Productos farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

- Marco Antonio Morales Acosta – médico pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

El consultor en aspectos clínicos y los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a los productos farmacéuticos evaluados.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de la fórmula extensamente hidrolizada con alto contenido de triglicéridos de cadena media en pacientes pediátricos con linfangiectasia intestinal primaria y alergia a la leche de vaca. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 016-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.

RESUMEN EJECUTIVO



I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la fórmula extensamente hidrolizada con alto contenido de triglicéridos de cadena media en pacientes pediátricos con linfangiectasia intestinal primaria y alergia a la leche de vaca. Así, el Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médico especialista en Pediatría del Servicio de Pediatría Especializada del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio del producto fórmula extensamente hidrolizada alta en triglicéridos de cadena media.


Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médico especialista en Pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, y el equipo técnico del IETSI-EsSalud. De este modo, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:



Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista


P	Pacientes pediátricos (menor a 18 años) con linfangiectasia intestinal primaria y alergia a la leche de vaca
I	Fórmula extensamente hidrolizada alta en triglicéridos de cadena media (mayor al 50 %)
C	Nutrición parenteral
O	Síntomas gastrointestinales Crecimiento (<2 años: longitud/edad, peso/edad, perímetro cefálico; >2 años: peso/talla, IMC/edad, talla/edad) Mortalidad Calidad de vida Eventos adversos






La fórmula extensamente hidrolizada para tratar la alergia a la proteína de la leche de la vaca y la fórmula con alto contenido de triglicéridos de cadena media para tratar la linfangiectasia intestinal primaria han sido evaluadas por separado por el IETSI, según el Dictamen Preliminar N.º 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 “Uso de fórmula nutricional extensamente hidrolizada en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE” (IETSI-EsSalud 2016) y el Dictamen Preliminar N.º 011-DETS-IETSI-2022 “Eficacia y seguridad de la fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto contenido de triglicéridos de cadena media para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con linfangiectasia intestinal primaria” (IETSI-EsSalud 2022), respectivamente. Estos dictámenes sirven de antecedentes para la elaboración del presente dictamen.

II. ASPECTOS GENERALES



La linfangiectasia intestinal primaria (LIP) es una enfermedad poco frecuente caracterizada por una dilatación de los vasos linfáticos de la mucosa o submucosa del intestino delgado. Debido a la estasis y, finalmente, a la rotura de los vasos linfáticos, el líquido linfático, rico en albúmina y otras proteínas, se filtra hacia el tracto gastrointestinal (Brownell and Piccoli 2021).

La LIP afecta principalmente a niños y adultos jóvenes, y generalmente se diagnostica antes de los 3 años de edad. El síntoma principal es el edema predominantemente bilateral de miembros inferiores relacionado con la gastroenteropatía perdedora de proteínas. También puede haber fatiga, dolor abdominal, pérdida de peso, incapacidad para aumentar de peso, retraso del crecimiento en los niños, diarrea moderada, deficiencias de vitaminas liposolubles debido a malabsorción, o deficiencia de hierro con anemia moderada (Brownell and Piccoli 2021; Orphanet 2021).



La etiología y la prevalencia de la LIP es desconocida. En todo el mundo, se han notificado menos de 500 casos (Orphanet 2021). Su diagnóstico se confirma por la observación endoscópica de los vasos linfáticos intestinales dilatados con la correspondiente histología de las muestras de biopsia intestinal (Orphanet 2021). Y los objetivos del tratamiento incluyen maximizar el estado nutricional y la calidad de vida de los pacientes, mediante la reducción de los síntomas y de las secuelas. El pilar de la terapia dietética es una dieta baja en grasas, alta en proteínas y alta en triglicéridos de cadena media (TCM) (Brownell and Piccoli 2021).

La base teórica de una dieta baja en grasas (triglicéridos de cadena larga (TCL)) es que la reducción en la ingesta de TCL previene la congestión de quilo en los vasos linfáticos intestinales evitando así su ruptura con la consiguiente pérdida de linfa. Las calorías

perdidas por la restricción de TCL se pueden reemplazar con TCM, que incluyen ácidos grasos saturados de 6 a 12 átomos de carbono. A diferencia de los TCL, los TCM no se reesterifican en las células epiteliales intestinales y se exportan directamente a la circulación venosa portal; en lugar de la circulación linfática (Brownell and Piccoli 2021). Así, tal como se concluye en el Dictamen Preliminar N.º 011-DETS-IETSI-2022, se recomienda que los niños con LIP reciban fórmulas con alto contenido de TCM para obtener mejoras en el control de los síntomas (e.g. diarrea, edema) y reducir la incidencia de complicaciones (e.g. desnutrición, infecciones, linfoma) (IETSI-EsSalud 2022).

Por otro lado, la alergia a la proteína de la leche de vaca (APLV) es un diagnóstico común en bebés y niños. La mayoría de los niños afectados tienen uno o más síntomas que involucran uno o más sistemas de órganos, principalmente el tracto gastrointestinal y/o la piel. Una revisión reciente sugiere que las alergias alimentarias gastrointestinales se asocian comúnmente con una amplia gama de manifestaciones extraintestinales, como fatiga, ojeras alérgicas, úlceras bucales, dolor en las articulaciones/hipermovilidad, falta de sueño, sudores nocturnos, dolor de cabeza y enuresis nocturna (Domínguez-Ortega et al. 2014). El diagnóstico de la APLV se realiza sobre la base de una historia clínica compatible, mejoría tras la supresión de la leche y presencia de sensibilización (cutánea y/o analítica). Esta se confirma con la prueba de provocación oral (Lapeña López de Armentia and Hierro Delgado 2018).

La intervención clave para el manejo de la APLV es la dieta de exclusión de la leche de vaca. Sin embargo, sin una sustitución adecuada, esta dieta puede provocar deficiencias nutricionales y un crecimiento deficiente (Edwards and Younus 2022; Lifschitz and Szajewska 2015). Así, tal como se concluye en el Dictamen Preliminar N.º 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016, se recomienda que los niños con APLV opten por el uso de fórmulas hipoalergénicas o fórmulas de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizadas (FEH), que están compuestas por oligopéptidos que han sido hidrolizados a partir de proteína de leche entera de vaca (<3.000 Da) (D'Auria et al. 2021; Martínez 2018). Según la argumentación descrita en dicho Dictamen, basada en recomendaciones de GPC, la plausibilidad biológica de la intervención y la opinión de expertos de la institución, estas fórmulas no solo ayudarían a mantener un estado nutricional óptimo sino que también reducirían los signos y síntomas primarios de la APLV (IETSI-EsSalud 2016).

Considerando las bases teóricas y las recomendaciones descritas anteriormente, los niños que experimentan LIP y APLV de manera simultánea requerirían el uso de una fórmula específica dirigida al manejo de ambas condiciones clínicas, es decir, una FEH (para tratar la APLV) con alto contenido de TCM (para tratar la LIP). En EsSalud, los niños con LIP y APLV son tratados con la nutrición parenteral. Sin embargo, los especialistas sugieren que el uso de una FEH con alto contenido de MCT sería una mejor alternativa de tratamiento,



en términos de seguridad, con resultados de eficacia similares a los esperados con la nutrición parenteral.

En el mercado existe una FEH con alto contenido de TCM: Pregestimil®. Esta es una fórmula de alimentación enteral especialmente diseñado para bebés que experimentan malabsorción de grasas y que también pueden ser sensibles a proteínas intactas. Pregestimil® contiene un 55% de grasa procedente de TCM, y es una marca comercial de Mead Johnson & Company, LLC.

En el Perú, Pregestimil® no tiene registro sanitario vigente otorgado por la Dirección General de Salud Ambiental (DIGESA). En la Tabla 2 se muestran los costos estimados del tratamiento por paciente con Pregestimil®, según lo descrito en la solicitud enviada al IETSI y contemplando solo el costo del producto.

Tabla 2. Costos del tratamiento por paciente con la fórmula extensamente hidrolizada con alto contenido de triglicéridos de cada media

Producto	Concentración	Forma farmacéutica	Vía de administración	Dosis diaria y duración del tratamiento	Costo diario S/	Costo del tratamiento S/
Fórmula nutricional en base a proteína extensamente hidrolizada alta en TCM >50%	Lata por 454 gr	Polvo	Oral	100 gr por día por 6 meses	43.00	7,875.00

Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar la mejor evidencia científica disponible sobre la eficacia y seguridad de la fórmula extensamente hidrolizada con alto contenido de triglicéridos de cadena media en pacientes pediátricos con linfangiectasia intestinal primaria y alergia a la leche de vaca.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

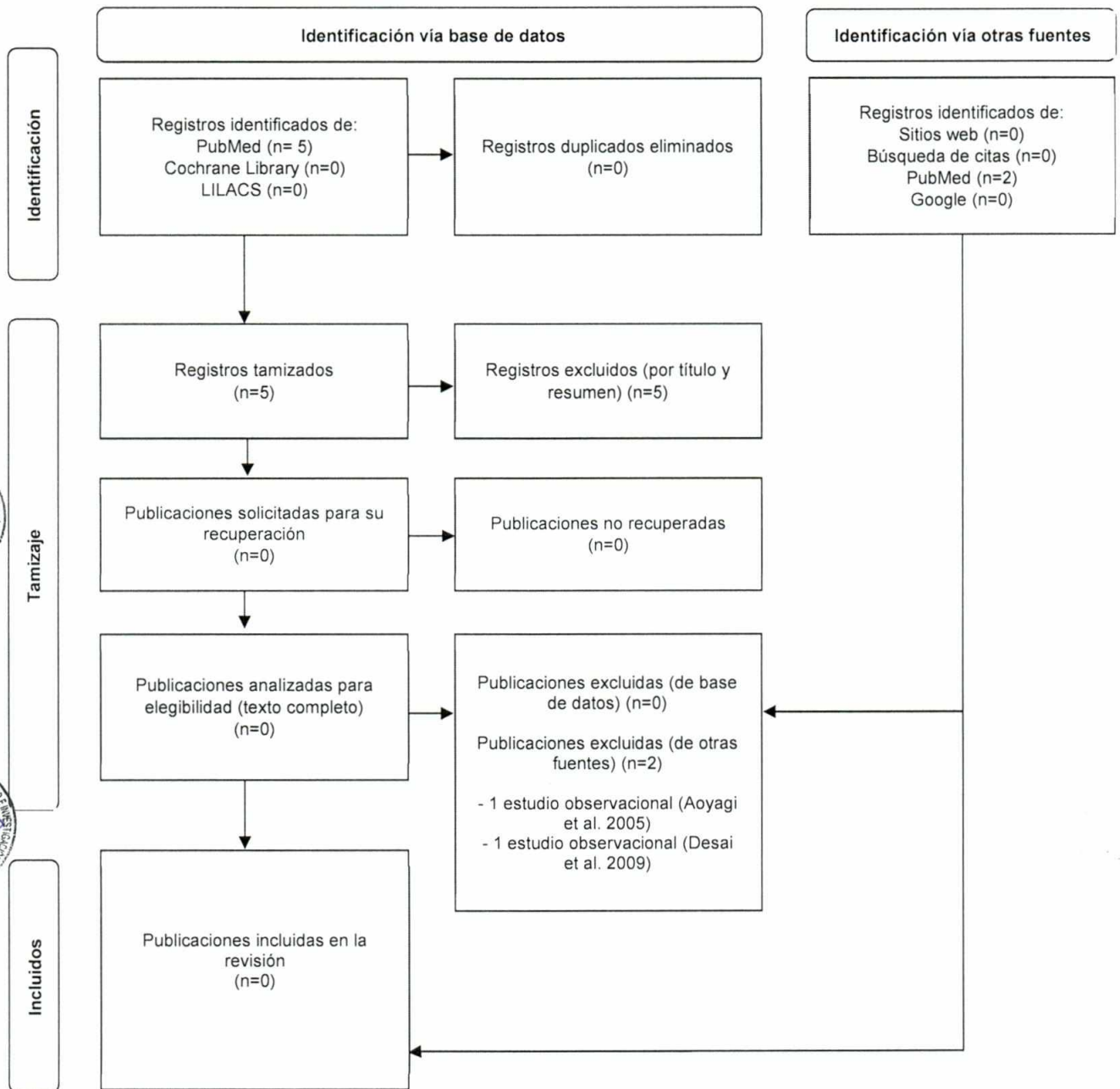
Se realizó una búsqueda sistemática utilizando las bases de datos PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda dentro de bases de datos pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Scottish Medicines Consortium (SMC), el National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), la Haute Autorité de Santé (HAS), el Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud de Colombia (IETS), la Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), entre otros. Asimismo, se revisó la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA) y páginas web de sociedades especializadas en nutrición en pediatría como la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN), la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), y la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). De manera adicional, se hizo una búsqueda en la página web del registro de ensayos clínicos administrado por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov/>) e International Clinical Trial Registry Platform (ICTRP) (<https://apps.who.int/trialsearch/>), para poder identificar ensayos clínicos en curso o cuyos resultados no hayan sido publicados. Las estrategias de búsqueda para identificar la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados (ECA) se encuentran en las Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario.

Inicialmente, la búsqueda de literatura se limitó a GPC, ETS, revisiones sistemáticas de ECA y ECA que abordaran la pregunta PICO del presente dictamen. Debido a la ausencia de evidencia de GPC y ECA, se realizó una búsqueda adicional para incluir opiniones de expertos, o estudios observacionales. Se incluyeron las publicaciones en inglés y español. Se excluyeron las series de casos, los reportes de casos, las cartas al editor, los comentarios, las editoriales y los resúmenes de congresos.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase fue realizada por dos evaluadores de manera independiente y consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes a través del aplicativo web Rayyan (<https://rayyan.qcri.org>), que permitió preseleccionar los estudios a incluir y/o los que requerían más información para decidir. La segunda fase fue realizada por un evaluador y consistió en la revisión de los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados (Figura 1).

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujoograma de selección de bibliografía




V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA


En la presente evaluación no se identificaron guías, consensos de expertos o estudios que ayudaran a responder la pregunta PICO establecida en este dictamen. En ese sentido la evaluación se centró en la evidencia descrita previamente por el IETSI para el uso de la FEH en niños con APLV y la fórmula con alto contenido de TCM en niños con LIP, la plausibilidad biológica de la eficacia de la intervención de interés, y la opinión de los expertos de EsSalud.

En el Dictamen Preliminar N° 011-DETS-IETSI-2022 “Eficacia y seguridad de la fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto contenido de triglicéridos de cadena media para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con linfangiectasia intestinal primaria” (IETSI-EsSalud 2022) se menciona que la evidencia que sustenta el uso de la fórmula alta en TCM para tratar la LIP se basa en estudios cuyos diseños no permiten establecer causalidad o que suponen un bajo nivel de evidencia para establecer causalidad (Aoyagi et al. 2005; Desai, Guvenc, and Carachi 2009; Prasad et al. 2019). Brevemente, la revisión de casos realizada por Desai et al. (n=55) mostró que los niños con LIP tratados con TCM en comparación con los no tratados con TCM obtenían una mayor resolución completa de los síntomas (17/27 [63 %] versus 10/28 [36 %]) y una menor mortalidad (1/27 [4 %] versus 5/28 [18 %]). Además, se reportó una discontinuación del tratamiento debido a EA (nauseas) en 2 (7 %) y 0 pacientes, respectivamente. El análisis antes-después de Prasad et al. (n=28) mostró que los niños con LIP tratados con TCM aumentaban el puntaje Z del peso (-1.1 [-3.0 a +2.9] vs +1.0 [-1.7 a +2.7]; p<0.001) y el puntaje Z de la talla (-1.1 [-3.1 a +3.1] vs +0.95 [-2.0 a +2.1]; p<0.001) después del tratamiento. El estudio de Aoyagi et al. (n=5) mostró que los adultos con LIP tratados con nutrición enteral con TCM, al igual que los tratados con nutrición parenteral, presentaban una mejora en los niveles de proteínas sérica (1/2 versus 3/3) y entéricas (1/2 versus 2/2). A pesar del bajo nivel de evidencia con respecto a causalidad, esta evidencia apoya el uso de la dieta con TCM como una opción terapéutica válida y segura en el manejo de pacientes pediátricos con LIP.


En el Dictamen Preliminar N° 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 “Uso de fórmula nutricional extensamente hidrolizada en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE” (IETSI-EsSalud 2016) se describe que la evidencia que respalda el uso de la FEH en pacientes pediátricos con APLV se basa únicamente en recomendaciones de GPC generadas a partir de opiniones de expertos (Koletzko et al. 2012; Minsal Chile 2012; Kemp et al. 2008; Vandenplas et al. 2007), pero no se encontró apoyo en estudios primarios referenciados. En estas guías se recomienda el uso de FEH, como parte de la dieta libre de proteína de leche de vaca, frente a otras fórmulas infantiles disponibles para la población objetivo, como las fórmulas de aminoácidos y las fórmulas de soya. Una búsqueda adicional de evidencia actualizada permitió identificar una revisión



sistemática de ECA (sin meta-análisis) que evaluó la eficacia y seguridad de la FEH en comparación con otras fórmulas para el tratamiento de niños con APLV (Strózyk et al. 2020). En general, no se observaron diferencias significativas con respecto a la eficacia (i.e. síntomas gastrointestinales, y parámetros de crecimiento) de una fórmula sobre otra (FEH versus fórmulas de aminoácidos o soya). Además, según los autores, todas las FEH evaluadas fueron bien toleradas, sin preocupaciones sobre el crecimiento u otros efectos adversos. Las principales limitaciones metodológicas de esta revisión fueron las diferencias en las medidas de resultado entre los estudios, la falta de protocolos preespecificados o registro de ensayos, y el reporte deficiente de datos de seguridad. Así, aunque la evidencia disponible no es concluyente, esta sugiere que la FEH es una alternativa factible y segura para el manejo de la ALPV en pacientes pediátricos.




La eficacia de la FEH con alto contenido de TCM en pacientes con LIP y APLV tiene plausibilidad biológica. Por una parte, debido a que los TCM son absorbidos rápidamente por la mucosa intestinal y pueden pasar directamente al sistema venoso portal en lugar de a través de los linfáticos intestinales. Esto genera una carga reducida sobre el sistema linfático dañado, lo que conlleva a una menor pérdida de proteínas gastrointestinales y, en consecuencia, a una reducción de los síntomas de la LIP (Brownell and Piccoli 2021). Por otra parte, dado que la FEH es una fórmula hipoalérgica, lo que se logra a través de la desnaturalización de los epítomos de las proteínas de la leche de vaca, reduce los síntomas y signos de la APLV (D'Auria et al. 2021; Martínez 2018). Así, en teoría, una FEH con alto contenido de TCM ayudaría a disminuir o resolver simultáneamente los síntomas de ambas condiciones clínicas.




Los especialistas de la institución manifiestan que el tratamiento más simple y utilizado en pacientes pediátricos con LIP y APLV es la modificación de la dieta, con una fórmula hipoalérgica (i.e. la FEH) conteniendo TCM en lugar de grasas. Al respecto, se menciona que el beneficio a largo plazo con el uso de una FEH con alto contenido de TCM se obtiene a través del alivio sintomático y la mejora en las tasas de crecimiento. En su experiencia clínica, los niños con LIP y ALPV, además de ser adherentes y tolerantes al tratamiento, logran una resolución clínicamente significativa de los síntomas y aumentan de peso. Así, los especialistas concluyen que una FEH baja en grasas y alta en TCM es esencial para minimizar la alérgenicidad asociada a la APLV y recuperar las pérdidas de proteínas gastrointestinales asociadas a la LIP. Con ello, se consigue una mejoría en los síntomas de ambas condiciones clínicas y se estimula el crecimiento de los niños como consecuencia de una mejora en el estado nutricional, lo que además impacta positivamente en la calidad de vida de los pacientes.

Con respecto al comparador de interés, la nutrición por vía parenteral, en la literatura se describe que, si bien esta permite una mayor reducción de las pérdidas linfáticas asociadas




a la LIP en comparación con la nutrición enteral (porque proporciona una restricción completa de la ingesta de grasas por vía oral), tiene la desventaja de requerir un acceso intravenoso continuo (con posibles complicaciones asociadas), una hospitalización prolongada para facilitar el entrenamiento del paciente y la familia, y grandes implicaciones de costos. Debido a ello, la nutrición parenteral es considerada una opción de tratamiento en un contexto de una respuesta incompleta o insatisfactoria a la nutrición enteral (Lopez and Day 2020; Aoyagi et al. 2005). En cuanto a la seguridad comparativa, dos revisiones sistemáticas de ECA encontraron que el riesgo de infecciones era significativamente menor con la nutrición enteral que con la nutrición parenteral. El riesgo relativo (RR) de infección fue de 0.66 (IC 95 %: 0.56, 0.79) en la primera revisión (Braunschweig et al. 2001) y de 0.64 (IC 95 %, 0.48, 0.87, $p=0.004$) en la segunda (Elke et al. 2016). Los especialistas de la institución brindan una opinión consistente, destacando que la nutrición parenteral, como alternativa a la nutrición enteral, se asocia con mayores complicaciones, incluyendo trastornos hepáticos (colestasis), cuando se utilizada a largo plazo, e infecciones relacionadas al catéter.



Con todo lo mencionado previamente, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) los casos pediátricos con LIP y APLV son poco frecuentes y por lo tanto es razonable que no se haya encontrado evidencia que evalúe la eficacia y seguridad de la FEH alta en TCM para esta condición clínica; ii) la evidencia disponible para la FEH en niños con APLV y la fórmula con alto contenido de TCM en niños con LIP sugiere que la intervención bajo evaluación es una opción terapéutica válida para la población objetivo; iii) los especialistas de la institución manifiestan que esta intervención, además de ser segura, ayuda a mejorar la calidad de vida de los pacientes mediante la reducción de síntomas y estimular el crecimiento mediante la mejora del estado nutricional; iv) existe plausibilidad biológica de la eficacia de la FEH con alto contenido de TCM en pacientes con LIP y ALPV, ya que estas fórmulas pasan por un proceso de desnaturalización de los epítomos de las proteínas de la leche de vaca, que son responsables de la alergenicidad en la APLV, y porque, a diferencia de los TCL, los TCM se absorben directamente en la circulación venosa portal en lugar de los vasos linfáticos intestinales, lo que reduce la presión linfática y, por lo tanto, previene la rotura de los vasos linfáticos malformados y la consiguiente pérdida de linfa asociada a la LIP; v) las ventajas asociadas al uso de la nutrición enteral sobre la nutrición parenteral, en términos de acceso intravenoso continuo, posibles complicaciones (i.e. infecciones), necesidad de hospitalización, costos, y conveniencia para preparar en casa.



VI. CONCLUSIONES



Por todo lo expuesto, el IETSI recomienda el uso de la fórmula extensamente hidrolizada con alto contenido de TCM en pacientes pediátricos con LIP y alergia la leche de vaca. Dado que actualmente el producto farmacéutico fórmula extensamente hidrolizada con alto contenido de triglicéridos de cadena media no cuenta con registro sanitario en el mercado peruano; de requerirse la autorización de este producto farmacéutico se recomienda seguir el procedimiento TUPA 118 "Autorización excepcional para la importación y uso de productos farmacéuticos, dispositivos médicos o productos sanitarios para la prevención y tratamiento individual" en el marco de lo establecido en el artículo 16 de la Ley N° 29459 "Ley de Productos Farmacéuticos, Dispositivos Médicos y Productos Sanitarios".

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 
- Aoyagi, Kunihiko, Mitsuo Iida, Takayuki Matsumoto, and Shotaro Sakisaka. 2005. "Enteral Nutrition as a Primary Therapy for Intestinal Lymphangiectasia: Value of Elemental Diet and Polymeric Diet Compared with Total Parenteral Nutrition." *Digestive Diseases and Sciences* 50 (8): 1467–70. doi:10.1007/s10620-005-2863-7.
- Braunschweig, Carol L, Paul Levy, Patricia M Sheehan, and Xin Wang. 2001. "Enteral Compared with Parenteral Nutrition: A Meta-Analysis." *The American Journal of Clinical Nutrition* 74 (4): 534–542. doi:https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.534.
- Brownell, Authors Jefferson N, and David A Piccoli. 2021. "Protein-Losing Gastroenteropathy." Edited by Thomas Lamont and Shilpa Grover. *UpToDate [Internet]*. UpToDate. www.uptodate.com.
- 
- D'Auria, Enza, Silvia Salvatore, Miriam Acunzo, Diego Peroni, Erica Pendezza, Elisabetta Di Profio, Giulia Fiore, Gian Vincenzo Zuccotti, and Elvira Verduci. 2021. "Hydrolysed Formulas in the Management of Cow's Milk Allergy: New Insights, Pitfalls and Tips." *Nutrients* 13 (8): 2762. doi:10.3390/nu13082762.
- Desai, A. P., B. H. Guvenc, and R. Carachi. 2009. "Evidence for Medium Chain Triglycerides in the Treatment of Primary Intestinal Lymphangiectasia." *European Journal of Pediatric Surgery* 19 (4): 241–45. doi:10.1055/s-0029-1216389.
- Domínguez-Ortega, G., O. Borrelli, R. Meyer, R. Dziubak, C. De Koker, H. Godwin, C. Fleming, et al. 2014. "Extraintestinal Manifestations in Children With Gastrointestinal Food Allergy." *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition* 59 (2): 210–14. doi:10.1097/MPG.0000000000000391.
- Edwards, Christopher W., and Mohammad A. Younus. 2022. "Cow Milk Allergy [Updated 2021 Jun 29]." In *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542243/.



Elke, Gunnar, Arthur R H van Zanten, Margot Lemieux, Michele McCall, Khursheed N Jeejeebhoy, Matthias Kott, Xuran Jiang, Andrew G Day, and Daren K Heyland. 2016. "Enteral versus Parenteral Nutrition in Critically Ill Patients: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials." *Critical Care* 20 (1). doi:10.1186/s13054-016-1298-1.

IETSI-EsSalud. 2016. "Uso de Fórmula Nutricional Extensamente Hidrolizada En Pacientes Con Diagnóstico de Alergia Alimentaria Severa Mediada o No Mediada Por IgE." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 029-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-029-sdepfyots-dets-ietsi-2016/>.

IETSI-EsSalud. 2022. "Eficacia y Seguridad de La Fórmula Nutricional Con Bajo Contenido Lipídico y Alto Contenido de Triglicéridos de Cadena Media Para El Tratamiento de Pacientes Menores de 18 Años Con Linfangiectasia Intestinal Primaria." *Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2022*. <https://ietsi.essalud.gob.pe/dictamenes/dictamen-n-011-dets-ietsi-2022/>.




Kemp, Andrew S, David J Hill, Katrina J Allen, Kym Anderson, Geoffrey P Davidson, Andrew S Day, Ralph G Heine, et al. 2008. "Guidelines for the Use of Infant Formulas to Treat Cows Milk Protein Allergy: An Australian Consensus Panel Opinion." *Medical Journal of Australia* 188 (2): 109–12. doi:10.5694/j.1326-5377.2008.tb01534.x.

Koletzko, S., B. Niggemann, A. Arato, J. A. Dias, R. Heuschkel, S. Husby, M. L. Mearin, et al. 2012. "Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines." *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 55 (2): 221–29. doi:10.1097/MPG.0b013e31825c9482.

Lapeña López de Armentia, S, and E Hierro Delgado. 2018. "Alergia a Proteínas de Leche de Vaca." *Pediatr Integral* XXII (2): 76–86.

Lifschitz, Carlos, and Hania Szajewska. 2015. "Cow's Milk Allergy: Evidence-Based Diagnosis and Management for the Practitioner." *European Journal of Pediatrics* 174 (2): 141–50. doi:10.1007/s00431-014-2422-3.



Lopez, Robert N., and Andrew S. Day. 2020. "Primary Intestinal Lymphangiectasia in Children: A Review." *Journal of Paediatrics and Child Health* 56 (11): 1719–23. doi:10.1111/jpc.14837.

Martínez, M. 2018. "Fórmulas Extensivamente Hidrolizadas. Importancia Del Grado de Hidrolisis." *Acta Pediatr Esp* 76 (9): 115–22.

Minsal Chile. 2012. "Guía Clínica: Alergia a Proteína de Leche de Vaca." Santiago. <https://www.minsal.cl/portal/url/item/dd7c4cf4c183c58de040010165016b2a.pdf>.

Orphanet. 2021. "Primary Intestinal Lymphangiectasia." Accessed December 23. <https://www.orpha.net/>.

Prasad, Durga, Anshu Srivastava, Anil Tambe, Surender Kumar Yachha, Moinak Sen

Sarma, and Ujjal Poddar. 2019. "Clinical Profile, Response to Therapy, and Outcome of Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia." *Digestive Diseases* 37 (6): 458–66. doi:10.1159/000499450.

Strózyk, Agata, Andrea Horvath, Rosan Meyer, and Hania Szajewska. 2020. "Efficacy and Safety of Hydrolyzed Formulas for Cow's Milk Allergy Management: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials." *Clinical & Experimental Allergy* 50 (7): 766–79. doi:10.1111/cea.13669.

Vandenplas, Yvan, Martin Brueton, Christophe Dupont, David Hill, Erika Isolauri, Sibylle Koletzko, Arnold P. Oranje, and Annamaria Staiano. 2007. "Guidelines for the Diagnosis and Management of Cow's Milk Protein Allergy in Infants." *Archives of Disease in Childhood* 92 (10): 902–8. doi:10.1136/adc.2006.110999.



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir la FEH con alto contenido de TCM debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente pediátrico con linfangiectasia intestinal primaria y alergia a la leche de vaca.
Grupo etario	Menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: - Diagnóstico confirmatorio de linfangiectasia intestinal primaria mediante biopsia intestinal y/o linfangiografía. En caso estas pruebas no sean factibles, la alternativa de diagnóstico es alfa-1-antitripsina más cuadro clínico. - Diagnóstico confirmatorio de alergia a la proteína de la leche de la vaca mediante la prueba de provocación oral.
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N°2	- Estado nutricional (Peso/edad, Peso/Talla, Talla/Edad, IMC/Edad) - Evolución del cuadro clínico del paciente (e.g. edema, diarrea). - Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia**, de corresponder
Criterios para la suspensión del medicamento	- Falta de adherencia al tratamiento. - Falla del tratamiento: Ausencia de mejoría del estado nutricional o del cuadro clínico después de 6 meses de tratamiento. - Toxicidad inaceptable. - Otros según información de etiqueta del producto.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de gastroenterología pediátrica o ser médico de la unidad de nutrición pediátrica.

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

**El informe se origina previa notificación de sospecha de reacción adversa (hoja amarilla) enviada al Comité de Farmacovigilancia, siguiendo lo establecido en la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud". (http://www.essalud.gob.pe/hets/pdfs/farmacoytecn/RS_002-1ETS1-2019.pdf).

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	(Lymphangiectasis, Intestinal[Mesh] OR Intestinal Lymphangiectas*[tiab]) AND (Pregestimil[Supplementary Concept] OR Pregestimil[tiab] OR Medium Chain[tiab] OR MCT[tiab]) AND (Systematic Review[sb] OR Systematic Review[tiab] OR Meta-Analysis[pt] OR Meta-Analys*[tiab] OR "Cochrane Database Syst Rev"[ta] OR Metaanalysis[tiab] OR Metanalysis[tiab] OR (MEDLINE[tiab] AND Cochrane[tiab]) OR Guideline[pt] OR Practice Guideline[pt] OR Guideline*[ti] OR Guide Line*[tiab] OR Consensus[tiab] OR Recommendation*[ti] OR Randomized Controlled Trial[pt] OR Random*[ti] OR Controlled Trial*[tiab] OR Control Trial*[tiab] OR Technology Assessment, Biomedical[Mesh] OR Technology Assessment[tiab] OR Technology Appraisal[tiab] OR HTA[tiab] OR Overview[ti] OR (Review[ti] AND Literature[ti]))	5

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Lymphangiectasis, Intestinal] explode all trees	0
	#2	(Intestinal NEAR/3 Lymphangiectas*):ti,ab,kw	1
	#3	Pregestimil:ti,ab,kw	6
	#4	(Medium NEAR/3 Triglycerid*):ti,ab,kw	606
	#5	MCT:ti,ab,kw	1187
	#6	#3 OR #4 OR #5	1432
	#7	#2 AND #6	0

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 22 de diciembre de 2021		Resultado
Estrategia	#1	Pregestimil OR ((Medium OR Medi\$) AND (Cadena\$ OR Chain OR Cadeia\$) OR MCT [Words])	0