



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 015-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE SUPLEMENTO NUTRICIONAL HIPERPROTEICO ENRIQUECIDO CON ÁCIDO EICOSAPENTAENOICO EN PACIENTES ADULTOS CON PÉRDIDA DE PESO INVOLUNTARIA SECUNDARIA A TODO TIPO DE CÁNCER

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de
Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2024



EQUIPO REDACTOR

1. Maribel Marilu Castro Reyes – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillan - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTORES CLINICOS

- Patricia Rosario Pimentel Alvarez - médica especialista en oncología del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y la consultara clínica 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 suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con ácido eicosapentaenoico en pacientes adultos con pérdida de peso involuntaria secundaria a todo tipo de cáncer. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 015-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución del Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con ácido eicosapentaenoico (EPA) en pacientes adultos con pérdida de peso involuntaria secundaria a todo tipo de cáncer.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Patricia Pimentel Álvarez, médico especialista en oncología médica del Hospital Nacional Alberto Sabogal Sologuren, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso del suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según la especialista, esta tecnología sería de utilidad para desenlaces como la disminución de la pérdida de peso y mejora de calidad de vida de los pacientes debido al mayor aporte de calorías y proteínas por unidad de volumen respecto a formulaciones nutricionales estándar.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con la Dra. Patricia Pimentel Álvarez, médico especialista en oncología médica, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

Población	Pacientes adultos con pérdida de peso involuntaria secundaria a todo tipo de cáncer [†]
Intervención	Suplementación dietética hiperproteica enriquecida con EPA en suspensión oral
Comparador	Soporte nutricional estándar
Desenlace	Sobrevida global Calidad de vida Función física** Composición corporal*** Eventos adversos

[†] Se excluye a pacientes en estado de caquexia avanzada definida según las guías ESMO 2021 (Cáncer avanzado refractario al tratamiento anticancerígeno con sobrevida global esperada de menos de 3 meses)

**Valorado por ECOG, Clinical Frailty Scale, presión manual, 6-minute walking test (6MWT) u otros

***Valorado preferentemente como masa muscular o masa magra

II. ASPECTOS GENERALES

El cáncer es una enfermedad multifactorial y una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. En 2018, se reportaron aproximadamente 18 millones de nuevos casos y 9.6 millones de muertes relacionadas con cáncer a nivel global (Fuchs-Tarlovsky et al., 2022). Una complicación frecuente en pacientes con cáncer es la desnutrición, que afecta hasta el 80 % (Ryan et al., 2016), incluso en etapas iniciales del enfermedad (Muscaritoli et al., 2017). En la región de Latinoamérica, el Estudio Latinoamericano de Desnutrición en Oncología (LASOMO) reveló que el 59.1 % de los pacientes con cáncer atendidos en hospitales presentaban algún grado de desnutrición (Fuchs-Tarlovsky et al., 2022). Además, la desnutrición en estos pacientes, que se expresa sobre todo en la pérdida de masa magra, se asocia con un pronóstico desfavorable, un mayor riesgo de complicaciones y una respuesta reducida a los tratamientos antineoplásicos (Baracos et al., 2018).

La caquexia neoplásica, es un subtipo de desnutrición caracterizado por una pérdida involuntaria de peso, principalmente de masa muscular (J. Arends et al., 2021), cuya fisiopatología se entiende actualmente como interacciones huésped-tumor que redirigen el metabolismo y afectan al cerebro, con reducción del apetito, alteración en el gusto y el olfato, impacto en la función autonómica gastrointestinal e inducción a fatiga y disminución de la actividad física diaria (J. Arends et al., 2021). Afecta significativamente la calidad de vida y la supervivencia global de los pacientes con cáncer, con estimados de hasta un 20 % de mortalidad asociado a esta entidad (Ryan et al., 2016). No puede ser revertida completamente con soporte nutricional convencional y su prevalencia varía según el tipo de cáncer, siendo más alta en cánceres del aparato digestivo, sistema hematológico (Baracos et al., 2018) y sistema respiratorio (Fuchs-Tarlovsky et al., 2022).

En los pacientes con caquexia neoplásica las intervenciones nutricionales que garanticen la ingesta de energía y nutrientes resultan indispensables (J. Arends et al., 2021), donde el uso de suplementos nutricionales altos en energía y proteína pueden promover la mejora del peso corporal y calidad de vida, particularmente en aquellos que presentan una ingesta dietética reducida (J. Arends et al., 2021). Considerando que la desnutrición en pacientes con cáncer cursa con síntomas gastrointestinales como anorexia, náuseas, distensión abdominal, alteraciones del gusto, entre otros (J. Arends et al., 2021), que pueden comprometer la ingesta de nutrientes, el aporte de suplementos con mayor aporte calórica y proteico por unidad de volumen pueden reportar beneficios en estos pacientes.

En el contexto de EsSalud, se cuenta con el soporte nutricional estándar, que consiste en una dieta estándar con o sin suplemento nutricional polimérico completo, compuesto por todos los macro y micronutrientes en polvo que a dilución estándar aporta 1 kcal/mL, 14-18 % de calorías provenientes de proteínas, 28-32 % provenientes de lípidos y 50-60 % provenientes carbohidratos, el cual está disponible para los pacientes adultos con

desnutrición leve a moderada. No obstante, los especialistas de EsSalud sugieren que el suplemento hiperproteico enriquecido con EPA con un mayor aporte de calorías y proteínas por cada mililitro, podrían mejorar desenlaces clínicos de interés como calidad de vida y mantenimiento de peso corporal.

En el Perú, el suplemento hiperproteico enriquecido con EPA cuenta con registro sanitario de alimentos vigente otorgado por la Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria (DIGESA) bajo las denominaciones de “Prosure®” y Supportan®Drink. Estos suplementos aportan una densidad calórica de 1.27 y 1.5 kcal/mL, respectivamente. Además, se encuentran enriquecidos con EPA (1.056 y 1 g por ración, respectivamente). Estos productos dietéticos no forman parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud. En la Tabla 2 se describe el registro sanitario y los costos estimados del producto.

Tabla 2. Registro sanitario y costo de suplemento hiperproteico enriquecido con EPA y del suplemento estándar

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (S/) [¶]	Costo por ración (S/) [‡]	Costo por día (S/) ^{‡‡}
Prosure®	DE3530	ABBOTT LABORATORIOS S.A.	Lata de acero inoxidable de 380 g	129.00	25.80	51.60
Supportan® Drink	DE3573	FRESENIUS KABI PERU S.A	Pack por 4 frascos de 200 mL cada uno	54.00	27.00	27.00
Ensure®	DE2360	ABBOTT LABORATORIOS S.A.	Lata de acero inoxidable de 680 g	37.40	2.96	7.99

Registro sanitario extraído de la página web de “Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos”: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 14 julio de 2024).

[¶]El precio de Prosure® fue obtenido de la tienda en línea Ensure Abbot: <https://comprar.ensure.abott.pe/prosurer-vainilla-380-g-x-2-unidades.html?list=PLP%20Prosure> (fecha de consulta: 14 julio 2024). El precio de Supportan®Drink se obtuvo de la tienda en línea de Farmacia Universal: <https://farmaciauniversal.com/> (fecha de consulta: 31 julio)

Los precios para Ensure® se obtuvieron del sistema SAP de EsSalud (fecha de consulta: 30 julio 2024).

[‡] Considerando dilución estándar recomendada por el fabricante por ración (75g por ración para Prosure®, 2 botellas de 200 mL para Supportan®Drink y 53.8g por ración para Ensure®)

^{‡‡} Considerando dos dosis por día como lo recomienda el especialista (2 raciones por día para Prosure® y 2 raciones por día de Supportan®Drink Para Ensure® se calculó con la cantidad equivalente para el mismo aporte de calorías [2.7 raciones])

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con ácido eicosapentaenoico en pacientes adultos con pérdida de peso involuntaria secundaria a todo tipo de cáncer.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de suplemento hiperproteico enriquecido con EPA en pacientes adultos con pérdida de peso involuntaria secundaria a todo tipo de cáncer. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), National Comprehensive Cancer Network (NCC), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), European Society for Medical Oncology (ESMO), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), Sociedad Española de Nutrición Clínica y Metabolismo (SENPE), American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN), Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC) y Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de suplemento hiperproteico enriquecido con EPA versus soporte nutricional estándar (con o sin suplementación nutricional estándar) en la población de interés. Es importante precisar que, se incluyeron todos aquellos estudios y/o documentos que ofrecieron información sobre pacientes con pérdida de peso relacionada con el cáncer, independientemente de si especificaban o no el estado de caquexia. Esta decisión se tomó debido a la variabilidad en la terminología utilizada para describir la pérdida de peso en pacientes oncológicos. Se excluyeron aquellos documentos que evaluaran la suplementación con EPA como monoterapia y a los que evaluaran suplementación con adición de inmunonutrientes.

Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera

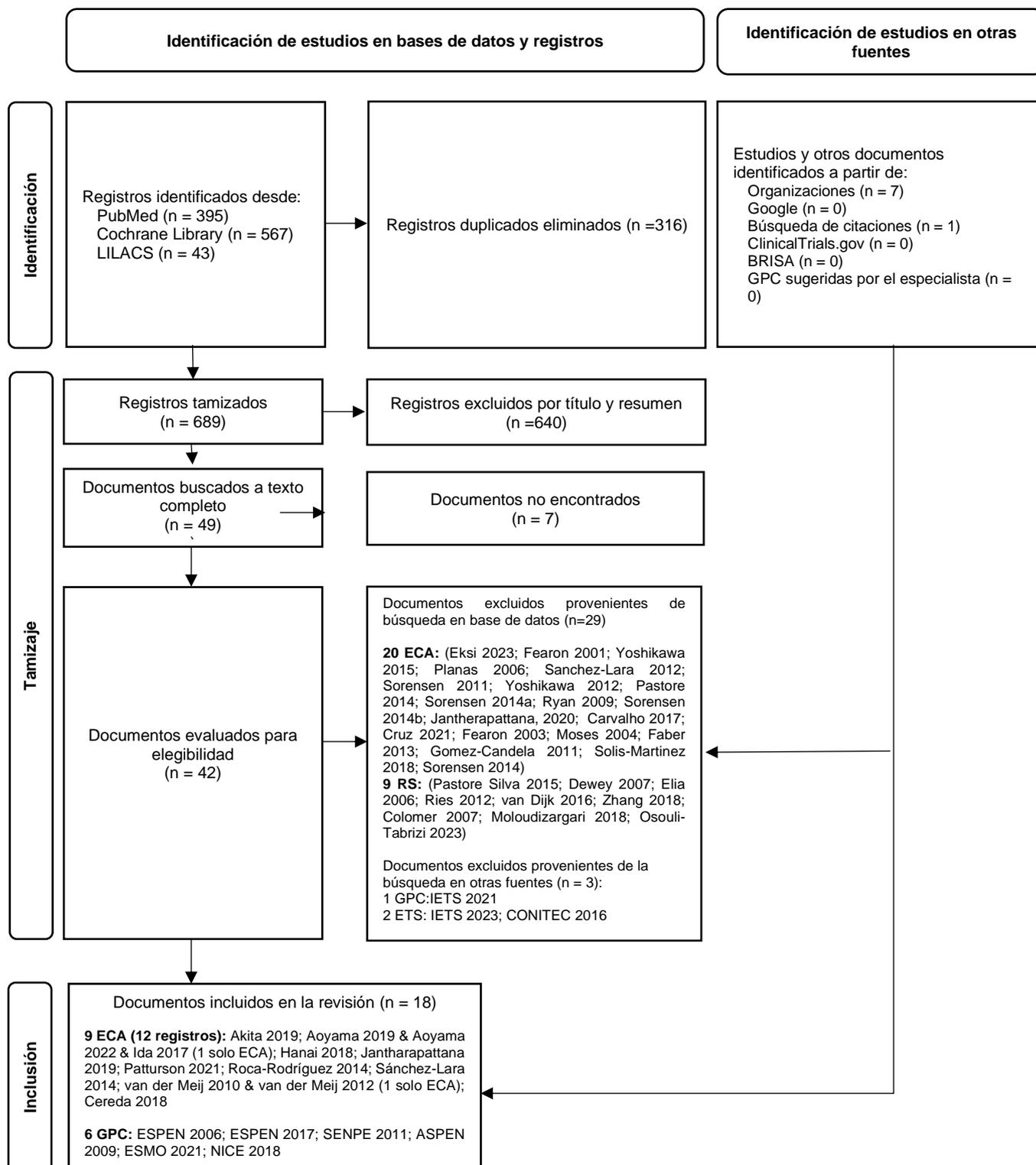
independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para las GPC y la herramienta *Risk of Bias* (RoB) de Cochrane para los ECA. Además, se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujoograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; ECA: Ensayo clínico aleatorizado controlado; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías de Salud de las Américas; Flujoograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71

Luego del proceso de selección, se incluyeron seis GPC elaboradas por la sociedad europea de nutrición clínica y metabolismo (ESPEN) (J Arends et al., 2017; J. Arends et al., 2006), la asociación española de nutrición clínica y metabolismo (SENPE) (Planas, Fernández-Ortega, and Abilés 2011), la asociación americana de nutrición enteral y parenteral (ASPEN) (August et al., 2009); la sociedad europea de oncología médica (ESMO) (J. Arends et al., 2021) y el instituto nacional para la excelencia en salud y atención (NICE) (National Guideline 2018). Además, se incluyeron nueve ECA que evaluaron el uso de suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA versus terapia nutricional estándar con o sin suplemento nutricional estándar y que brindan evidencia directa para responder a la pregunta PICO la presente ETS (Akita et al., 2019; Aoyama et al., 2022; Aoyama et al., 2019; Ida et al., 2017; Hanai et al., 2018; Jantharapattana and Orapipatpong 2019; Patursson et al., 2021; Roca-Rodríguez et al., 2014; Sánchez-Lara et al., 2014; B.S. van der Meij et al., 2010; B. van der Meij et al., 2012; Cereda et al., 2018). No se identificaron RS con o sin MA que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de ESPEN publicada en enero del 2006 (J. Arends et al., 2006) se enfocó en el soporte nutricional enteral en pacientes oncológicos no quirúrgicos. La GPC recomienda el uso de fórmulas estándares para nutrición enteral en pacientes con cáncer, sin la necesidad de utilizar fórmulas enterales con composición diferenciada en pacientes con cáncer debido a la ausencia de evidencia de estudios controlados (nivel de evidencia III¹). Además, la GPC señala que la evidencia de ensayos clínicos aleatorizados es contradictoria/controversial sobre uso de EPA solo o enriqueciendo suplementos y que no es posible llegar a una conclusión firme en cuanto a la mejora del estado nutricional/físico (grado de recomendación C²). Las recomendaciones de la GPC se basan en cuatro ECA que realizaron intervención de EPA como monoterapia, que no responde la PICO de interés del presente dictamen, y otros dos ECA que utilizaron como intervención suplemento nutricional oral enriquecido con EPA. Sin embargo, los comparadores de estos dos últimos fueron un suplemento hiperproteico sin EPA (Fearon et al., 2003) y megestrol y megestrol con EPA (Jatoi et al., 2004), los cuales difieren al comparador de interés del presente dictamen, por lo que no se puede realizar un juicio sobre la efectividad de la tecnología sanitaria de evaluación.

La GPC de ESPEN publicada en enero del 2017 (J Arends et al., 2017) enfocada en pacientes adultos con cualquier tipo, severidad y estadio de cáncer recomienda la suplementación con ácidos grasos omega-3 o aceite de pescado para mejorar el apetito,

¹ La evaluación de la calidad y certeza de evidencia se realizó según los criterios SIGN y del Agency for Health Care Policy (AHCPR). Basado en estudios descriptivos no experimentales bien diseñados, tales como estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles.

² La evaluación de la calidad y certeza de evidencia se realizó según los criterios SIGN y del Agency for Health Care Policy (AHCPR). Basado en opinión de expertos.

ingesta alimentaria, peso, masa magra en pacientes con cáncer avanzado que cursen quimioterapia y en riesgo de pérdida de peso o desnutridos (nivel de evidencia bajo³). Para generar esta recomendación se incluyeron ECA que utilizaron al suplemento nutricional oral enriquecido con EPA comparado con un suplemento hipercalórico e hiperproteico (Fearon et al., 2003; Moses et al., 2004; Sánchez-Lara et al., 2014; B. van der Meij et al., 2012), los cuales, tanto intervención como comparador, difieren de la pregunta PICO del presente dictamen. Además, la GPC consideró cinco revisiones sistemáticas que incluyeron ECA que tuvieron a EPA como monoterapia, placebo como comparador u otro no relacionado a la PICO de interés de este dictamen y que incluyeron estudios no-ECA en su análisis (Colomer et al., 2007; de Aguiar Pastore Silva, Emilia de Souza Fabre, and Waitzberg 2015; Dewey et al., 2007; Mazzotta and Jeney 2009; Ries et al., 2011). Así, la guía brinda recomendaciones de suplementos nutricionales para la población objetivo⁴, que no son específicamente la intervención o el comparador establecidos en la pregunta PICO de interés para el presente dictamen.

La GPC de SENPE 2011 (Planas, Fernández-Ortega, and Abilés 2011) se enfocó en pacientes con cánceres hematológicos. La guía señala que no existe evidencia suficiente para recomendar la incorporación de EPA de forma enteral o parenteral en pacientes con cáncer avanzado (grado de recomendación C⁵). La guía se basó para esta recomendación en tres revisiones sistemáticas (Colomer et al. 2007; Dewey et al. 2007; Elia et al. 2006) que incluyeron ECA que consideraron al EPA como monoterapia o estudios no-ECA. Además, los autores de la guía declararon haber participado en actividades financiadas por la industria farmacéutica para la comercialización de productos nutricionales.

La guía de la sociedad ASPEN (August et al., 2009) desarrollada en pacientes adultos con cáncer durante el tratamiento antineoplásico recomendó que la suplementación con ácidos grasos omega-3 podría estabilizar la pérdida de peso en pacientes con cáncer que estando en aporte oral, experimentan pérdida de peso no-voluntaria (nivel de evidencia I⁶). Los estudios que utilizó la guía para esta recomendación fueron estudios no controlados (Barber et al., 1999; Wigmore et al. 2000), con monoterapia de solo EPA (Wigmore et al., 2000) y con comparadores que no son el soporte nutricional estándar (suplementación nutricional hiperproteica enriquecida con EPA y L-arginina) (de Luis et al., 2005). No se indicó cuál fue el estudio principal en el que basaron la recomendación. Además, la guía plantea que la suplementación con EPA puede darse en forma aislada o dentro de suplementos nutricionales y que la estabilización o disminución de la pérdida de peso puede ocurrir sin ganancia de masa magra.

³ La gradación de evidencia se realizó con la metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

⁴ Pacientes con desnutrición secundaria a cáncer misma que cursa con pérdida de peso

⁵ Evaluación de calidad con escala Jadad y gradación de evidencia según metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

⁶ Basado en 1 ECA con tamaño de muestra grande, resultados definidos; bajo riesgo de error alfa y beta.

La GPC del instituto NICE (National Guideline 2018) recomendó no utilizar suplementación con aceite de pescado para manejar la pérdida de peso en pacientes con cáncer de páncreas no resecable para los desenlaces de cambio de peso/masa magra; gasto energético en reposo y calidad de vida (nivel de certeza bajo⁷). Para esta recomendación la guía utilizó un único ECA (Fearon et al., 2003) que utilizó como intervención suplemento nutricional oral enriquecido con EPA pero con un comparador diferente al de la PICO de este dictamen (suplemento hiperproteico e hipercalórico sin EPA). Adicionalmente, este ECA no encontró diferencias significativas en el cambio de peso, magra y calidad de vida entre grupos, y se informó consumo subóptimo del suplemento.

Aunque las guías previamente analizadas proporcionan recomendaciones sobre la suplementación con ácidos grasos omega-3 o aceite de pescado, los cuales no son el foco específico de evaluación en el presente dictamen, se consideró pertinente incluirlas en el análisis de evidencia. Esto se debe a que dichas recomendaciones estuvieron dirigidas a pacientes con cáncer y pérdida de peso (población que incluye a la población objetivo del presente dictamen). Este escenario refleja la práctica clínica habitual, donde se recomienda el abordaje nutricional con suplementos para alcanzar las necesidades nutricionales, aunque de forma variable entre brindar algún alimento (aceite de pescado) o ácidos grasos omega-3, y entre brindar o no un suplemento diferenciado a pacientes con cáncer. Por ejemplo, la guía de ESPEN 2006, recomienda el uso de fórmulas nutricionales enterales; sin embargo, señala que no hay evidencia suficiente para una composición diferenciada de estas fórmulas en pacientes con cánceres no quirúrgicos.

Por su parte, la guía de la sociedad europea de oncología médica (J. Arends et al., 2021) dirigida a pacientes adultos oncológicos con caquexia, señala que los pacientes que reciben radioterapia, quimioterapia o quimiorradioterapia, pueden recibir suplementos nutricionales orales hiperproteicos enriquecidos con EPA, para aumentar el peso, atenuar la pérdida de masa magra y mejorar calidad de vida (nivel evidencia II⁸). Esta recomendación se basa en cinco RS (Blackwood et al., 2020; de Aguiar Pastore Silva, Emilia de Souza Fabre, and Waitzberg 2015; de van der Schueren et al., 2018; Dewey et al., 2007; B.S. van der Meij et al., 2011) y un ECA (Cereda et al., 2018). De las RS que incluyó la guía, tres de ellas analizaron estudios donde EPA actuó como monoterapia o en combinación con otras terapias no nutricionales, por lo que no corresponden a la PICO del presente dictamen (Blackwood et al., 2020; de Aguiar Pastore Silva, Emilia de Souza Fabre, and Waitzberg 2015; Dewey et al., 2007). De las otras dos RS, una de ellas incluyó ECA donde el comparador consideraba a placebo o EPA, ya sea como monoterapia o como componente de suplementos nutricionales, con

⁷ Gradación de evidencia según metodología *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE).

⁸ Revisión de literatura y gradación de evidencia con adaptación de la metodología del *Infectious Diseases Society of America-United States Public Health Service Grading System*. Basado en ECAs pequeños o ensayos aleatorizados grandes con sospecha de sesgo (menor calidad metodológica) o meta-análisis de tales ensayos o de ensayos que demostraron heterogeneidad

dosis diferentes en cada caso en comparación con el grupo intervención (B.S. van der Meij et al., 2011). La otra RS encontró diferencias significativas a favor de suplementos nutricionales hiperproteicos enriquecidos con EPA versus el soporte nutricional estándar para el cambio de peso (de van der Schueren et al., 2018). Sin embargo, esta última RS excluyó ECA de pacientes que no recibieran quimio(radio)terapia e incluyó un estudio piloto con muestra pequeña (n = 5 y n = 6 para intervención y control, respectivamente) que favorece a intervención, lo que reduce la certeza del resultado reportado. Respecto al ECA incluido en la guía (Cereda et al., 2018), el cual fue incluido como parte de la evidencia para el presente dictamen y descrito más adelante, es de tipo pragmático, etiqueta abierta y diseño paralelo. Este estudio evaluó el consejo nutricional junto con suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA versus consejo nutricional más suplemento nutricional estándar condicional a alcanzar requerimientos nutricionales. Así, reportó diferencia estadísticamente significativa para la reducción de peso post radioterapia entre grupos, en favor del grupo intervención. Sin embargo, presenta limitaciones que se evaluaron considerando su naturaleza pragmática como son la baja generalización de los resultados al haber contado con pacientes de un solo centro, una pérdida de pacientes hacia el final del estudio del 28 % y 31 % en el grupo intervención y control, respectivamente, que disminuye la precisión de los estimados (los intervalos de confianza revelaron alta imprecisión). Además, la falta de cegamiento reduce la confianza en los resultados, en particular en lo que respecta a la calidad de vida, y se reportó de que algunos de los autores presentaban nexos con Nutricia S.r.l. y Nestlé, donde esta última fue la empresa fabricante del producto usado en el estudio. La guía considera la recomendación con gradación C, debido a que la evidencia es insuficiente sobre la eficacia o el beneficio no supera los riesgos o las desventajas (eventos adversos, costos, etc.).

Respecto a los ECA analizados en el presente dictamen, se encontraron diferentes estudios según el tipo de cáncer. Así, se incluyó un ECA en pacientes con cáncer de páncreas (Akita et al., 2019), cuatro en cáncer de cabeza y cuello (Cereda et al., 2018; Hanai et al., 2018; Jantharapattana and Orapipatpong 2019; Roca-Rodríguez et al., 2014), dos en cáncer de pulmón con células no pequeñas (Sánchez-Lara et al., 2014; B.S. van der Meij et al., 2010; B. van der Meij et al., 2012)⁹, uno en cáncer gástrico (Aoyama et al., 2022; Aoyama et al., 2019; Ida et al., 2017)¹⁰ y uno en cáncer del área abdominopélvica (Patursson et al., 2021). De forma similar, se encontró heterogeneidad en el control utilizado (solo dieta estándar o dieta estándar más suplemento nutricional estándar¹¹), los desenlaces estudiados (7 ECA estudiaron el cambio de peso corporal como uno de sus desenlaces), y el contexto en el que se desarrollaba el estudio (perioperatorio o no perioperatorio). Un resumen gráfico de los ECA analizados y las características antes señaladas, se muestra en la tabla 4 del material suplementario.

⁹ van der Meij 2010 & van der Meij 2012 son dos registros que pertenecen a un mismo ensayo clínico.

¹⁰ Aoyama et al., 2022; Aoyama et al., 2019; Ida et al., 2017 son tres registros que pertenecen a un mismo ensayo clínico.

¹¹ Suplemento nutricional con aporte de todos los macronutrientes y micronutrientes, densidad calórica de 1kcal/ml y sin enriquecimiento de otros nutrientes.

El estudio de Akita (Akita et al., 2019) incluyó a 62 pacientes (proporción 1:1) con cáncer de páncreas IIA o IIB con ECOG 0-1 e ingesta oral conservada, así como reserva hepática, renal y de médula ósea adecuada. Los pacientes recibieron quimio(radio)terapia como parte del tratamiento oncológico. La intervención nutricional fue dieta estándar con suplemento nutricional enriquecido con EPA (Prosure®), administrado por vía oral, a una dosis de 2 veces por día (560 kcal; 2 g EPA), durante cinco semanas. El grupo control solo recibió dieta estándar, vía oral, durante el mismo periodo que el grupo intervención. Tras un seguimiento de cinco semanas, no se encontró diferencias significativas en el ratio post/pre de masa muscular¹² entre grupos, ni en los eventos adversos durante la quimioterapia. El estudio no detalló si existió cegamiento, por lo que se le consideró de etiqueta-abierta. Además, los autores señalaron que solo cuatro pacientes consumieron la dosis planeada en el grupo intervención y en ambos grupos hubo un descenso de la ingesta calórica al final respecto al inicio del estudio. El análisis de la calidad metodológica, evidenció una baja calidad. Esto se debió al bajo cumplimiento del consumo del suplemento y a que en el estudio no se fijó un aporte específico de calorías y proteínas. Además, el estudio reportó que el aporte calórico hacia el final del estudio fue de aproximadamente 400 kcal menos que al inicio (~1800 kcal al inicio versus ~1400 al final, para ambos grupos); debe considerarse que un aporte calórico y proteico insuficiente sumado al bajo consumo del suplemento pueden condicionar los resultados observados. De acuerdo a lo descrito y los resultados del estudio, no se observan diferencias entre brindar un suplemento nutricional alto en proteínas y enriquecido con EPA y la dieta estándar para pacientes con cáncer, específicamente cáncer de páncreas.

El ECA de Ida y Aoyama (Aoyama et al., 2022; Aoyama et al., 2019; Ida et al., 2017) fue un estudio multicéntrico que evaluó 126 pacientes (proporción 1:1) con adenocarcinoma gástrico, T1-T4a y M0, con ingesta oral conservada y candidatos a cirugía gástrica. Los pacientes fueron sometidos a gastrectomía total con reconstrucción Roux-en Y. El grupo intervención recibió dieta estándar con suplemento nutricional enriquecido con EPA (Prosure®), por vía oral, a un aporte de 600 kcal y 2.2 g de EPA y durante 1 a 7 días antes y 21 días después de la cirugía. El grupo control recibió solo dieta estándar, vía oral. Luego de 1 y 3 meses post cirugía no se encontró diferencias significativas entre grupos para masa magra, peso corporal ni morbilidad. La sobrevida global a 5 años después de la cirugía no fue diferente entre grupos, con un Hazard Ratio de 0.77 (IC 95 %: [0.40 a 1.47], p = 0.424) para el grupo que recibió suplementación nutricional enriquecida con EPA respecto del grupo control. Este estudio presentó las siguientes limitaciones: i) fue de etiqueta-abierta, por lo que tanto los pacientes como los evaluadores eran conocedores del tratamiento recibido, ii) no se declaró como se realizó la aleatorización, por lo que se desconoce si los métodos usados fueron realmente aleatorios, iii) no se estandarizó el cuidado perioperatorio entre los centros del estudio, por lo que la variabilidad del manejo de cada centro puede generar sesgos, iv) no se

¹² Este ratio valora el cambio de masa muscular expresado en fracción. Ejemplo: un ratio post/pre de 1, indica que no hubo cambio de masa muscular, mientras que un ratio de 0.5, indica que la masa muscular se redujo a la mitad.

registró el aporte total de calorías de los pacientes, por lo que no se puede determinar si la falta de significancia es por la ineficacia del suplemento o por su bajo consumo. Por lo anteriormente detallado, el estudio presentó baja calidad metodológica. Tanto la falta de estandarización del cuidado perioperatorio entre centros del estudio así como la falta del registro del aporte nutricional genera sesgos importantes en el estudio ya que de existir variabilidad en el cuidado médico y en el aporte nutricional de los pacientes, no se puede conocer con exactitud el efecto de la suplementación para los desenlaces estudiados. Adicionalmente, los autores declararon que el cálculo del tamaño de muestra se realizó para el cambio del peso corporal y que esto reduciría la potencia del estudio para detectar cambios significativos en la supervivencia global. Por lo anterior, este estudio muestra que no existe diferencias a favor del suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA respecto de la dieta estándar en la población evaluada (pacientes con adenocarcinoma gástrico).

El estudio de Patursson (Patursson et al., 2021) incluyó a 26 pacientes oncológicos no hospitalizados que recibían radioterapia en área abdomino-pélvica (cáncer rectal, gástrico, ginecológico). En una proporción 1:1 fueron aleatorizados a recibir consulta nutricional más suplemento hiperproteico enriquecido con EPA, el que se administró vía oral (600 kcal; 33.8 g proteína; 2.2 g EPA), durante un periodo de 5 a 7 semanas; o cuidado estándar en forma de pautas dietéticas por enfermería con la posibilidad de recomendación de suplementación con proteínas por el nutricionista, en un periodo de administración igual que el del grupo intervención. Hacia el final del estudio no se observó diferencias significativas entre grupos para cambios en el porcentaje de pérdida de peso, calidad de vida y eventos adversos. Es de destacar que los autores no brindaron las medidas numéricas de estos análisis y solo se limitaron a informar la ausencia de significancia estadística. Respecto al análisis de calidad metodológica, el estudio estuvo limitado por ser de etiqueta abierta, tener un bajo tamaño de muestra y bajo cumplimiento de la dosis pautada del suplemento en el grupo intervención. El pequeño tamaño de muestra introduce la probabilidad de cometer error de tipo 2 y generan una baja calidad metodológica del estudio. Así, considerando las limitaciones de la evidencia y los resultados, este estudio no mostró diferencias entre la suplementación nutricional hiperproteica enriquecida con EPA versus el cuidado estándar para los desenlaces de pérdida de peso, calidad de vida y eventos adversos en la población evaluada.

Cuatro ECA evaluaron pacientes con cáncer de cabeza y cuello (Cereda et al., 2018; Hanai et al., 2018; Jantharapattana and Orapipatpong 2019; Roca-Rodríguez et al., 2014). Los estudios de Hanai et al., 2018 y Jantharapattana & Orapipatpong 2019 tuvieron tamaños de muestra moderados de 61 (proporción 1:1) y 65 (proporción 1:1), respectivamente (Hanai et al. 2018; Jantharapattana and Orapipatpong 2019), uno tuvo tamaño de muestra pequeño (n = 26, proporción 1:1) (Roca-Rodríguez et al., 2014) y uno tuvo tamaño de muestra grande (n = 159; 78/81, intervención y control, respectivamente) (Cereda et al. 2018). Los cuales se describen a continuación:

Los estudios de Hanai et al., 2018 y Jantharapattana 2019 tuvieron como intervención a un suplemento hiperproteico enriquecido con EPA (Prosure®) (Hanai et al., 2018; Jantharapattana and Orapipatpong 2019). Respecto al comparador, estos incluyeron solo dieta estándar y dieta estándar con suplemento isocalórico a intervención sin EPA, para Hanai 2018 y Jantharapattana 2019, respectivamente. Los periodos de administración y seguimiento fueron de 14 días pre-cirugía y 14 días post cirugía para Hanai 2018 (Hanai et al., 2018) y para Jantharapattana 2019, la administración fue de 7 días pre-cirugía y 14 días post cirugía como mínimo (Jantharapattana and Orapipatpong 2019) con un tiempo de seguimiento de 4 meses. Aunque el tiempo de seguimiento fue mayor para Jantharapattana 2019 (Jantharapattana and Orapipatpong 2019), en ninguno de los dos ECA se encontró diferencias significativas entre grupos para los desenlaces de peso corporal y masa magra hacia el final del estudio (Estudio de Hanai et al., 2018, $p = 0.62$ y $p = 0.33$ para peso y masa grasa, respectivamente. Estudio de Jantharapattana 2019: diferencias de peso (kg) de 0.13 (IC 95 %: [-2.28 a 2.54])¹³ y cambio de masa magra (%) de 0.91 (IC 95 %: [-1.18 a 3.00])¹⁴). Tampoco se encontró diferencias significativas entre grupos para complicaciones post quirúrgica ($p = 0.27$ en el estudio de Hanai 2018 y $p = 0.5$ en Jantharapattana 2019).

Respecto al ECA de Roca-Rodríguez 2014, este tuvo como intervención a un suplemento de hiperproteico con EPA (Prosure®) y a la dieta con suplemento nutricional estándar sin EPA como comparador (Roca-Rodríguez et al. 2014). El periodo de administración se extendió desde el fin de la primera radioterapia hasta 90 días post radioterapia. No se encontró diferencias significativas para el cambio del IMC¹⁵ (-1.69 IC 95 % [-5.39 a 2.00], $p = 0.355$) ni la prueba de función de Karnofsky ($p = 0.811$) ni toxicidad (Common Toxicity Criteria version 4.0 del NCI) entre grupos en ningún punto del estudio (a 14 días [$p = 0.465$], 28 días [$p = 0.827$] y 90 días¹⁶ post-radioterapia).

Por su parte, el estudio de Cereda (Cereda et al., 2018) ($n = 159$), siguió un diseño pragmático, en el cual los pacientes recibieron dieta estándar, pautada por un nutricionista según las necesidades calóricas y proteicas, junto con suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA por vía oral, a una dosis hasta alcanzar 500 kcal; 23 g proteína; 1.9 g EPA. El grupo comparador recibió dieta estándar pautada por nutricionista en función a las necesidades calóricas y proteicas con suplemento nutricional polimérico estándar, condicional a la baja ingesta (< 60 %kcal por 2 semanas). El seguimiento fue de tres meses con evaluaciones de los desenlaces al final de la radioterapia, al primer y tercer mes post radioterapia y tuvo como desenlace primario el cambio de peso al final de la radioterapia. Se encontró diferencias significativas entre grupos para el cambio del peso al final de la radioterapia (1.6 kg [IC 95 %: 0.5 a 2.7]; $p = 0.006$) a favor de la intervención. Similarmente, esto también se

¹³ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 31 2.95 4.70 31 2.82 4.78`

¹⁴ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 31 2.16 3.78 31 1.25 4.43`

¹⁵ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 13 24.4 4.4 13 26.09 4.73`

¹⁶ No se estimó valor de p, debido a que el recuento fue el mismo en ambos grupos

observó al mes y tercer mes post radioterapia. Aunque no existen diferencias mínimas clínicamente importantes (DMCI) reportadas en la literatura médica para cáncer de cabeza y cuello, la ganancia de peso observada de +1.6 kg se puede considerar clínicamente relevante considerando que para otros tipos de neoplasia, como el cáncer de pulmón, se ha reportado que cualquier ganancia de peso se asocia con menor mortalidad frente a cualquier nivel de pérdida de peso (Roeland et al., 2024). Por otro lado, se encontró diferencia significativa en la calidad de vida a favor de la intervención¹⁷ medido con la escala EORTC-QLQ-30 (inicio vs final: 58.9 (24.7) vs. 70.7 (29.1); 59.2 (27.8) vs. 77.7 (24.4), para control e intervención, respectivamente; $p < 0.001$) hacia el final del estudio (3 meses post radioterapia). El análisis intragrupo¹⁸ para el grupo control e intervención fue de +11.8 (IC 95 %: [1.81 a 21.79]) y +18.5 (IC 95 %: [8.82 a 28.18]), respectivamente, donde ambos cambios superan las diferencias mínimas clínicamente importantes (DCMI) para pacientes con cáncer de cabeza y cuello de +8.64 para beneficio en calidad de vida (Musoro et al., 2020). Considerando el diseño pragmático del estudio, en el análisis de la calidad metodológica se destaca los siguientes aspectos: i) el estudio empleó criterios de elegibilidad no estrictos tales como la inclusión de pacientes candidatos a radio o quimioterapia, sin exclusión por historial quirúrgico y con capacidad de ingesta oral. que se asemejan a la práctica clínica usual. Aunque el uso de criterios poco estrictos puede aumentar la generalización del estudio, se observó que este abordaje generó diferencias entre los grupos para el estadiaje del tumor donde casi el doble ($n = 17$) de pacientes tenía un estadio 1 en el grupo de intervención respecto al grupo control ($n = 10$) ; ii) la implementación de la guía dietética por parte de nutricionistas con seguimientos en intervalos semejantes a lo observado en el contexto de la práctica clínica (entre 1 a 2 meses de separación) y el uso del cambio de peso como desenlace primario.

Sobre la validez interna, el estudio tuvo importantes limitaciones, como la pérdida de participantes al final de radioterapia ($n = 11$ y $n = 12$ en intervención y control, respectivamente) y a 3 meses de radioterapia ($n = 22$ y $n = 25$ en intervención y control, respectivamente), por lo que hacia el final del estudio se pierde el 28 % y 31 % de los participantes en grupo intervención y control respectivamente. Otra limitación fue la falta de cegamiento, lo que pudo haber influido en los resultados debido al conocimiento tanto de los participantes como de los investigadores sobre la asignación de tratamiento. Esto es especialmente relevante para el desenlace relacionado con la calidad de vida, dado su carácter subjetivo en la evaluación. Además, la inclusión de pacientes de un solo centro reduce la generalización de los resultados y algunos de los autores tienen nexos con Nutricia S.r.l. y Nestlé (empresa fabricante del producto usado en el estudio). Debe destacarse que se observó gran imprecisión en los intervalos de confianza. En particular para el desenlace calidad de vida el límite inferior de los intervalos no alcanzó las diferencias mínimas clínicamente significativas. Todo lo anteriormente señalado,

¹⁷ Los autores señalaron que realizaron este análisis con con regresión de efectos aleatorios para medidas repetidas

¹⁸ Calculado por el equipo técnico del IETSI-EsSalud en R Studio. Los comandos se muestran en el material suplementario #6.

disminuye la calidad metodológica del estudio, así como la certeza de los estimados, por lo que, aunque se encontró diferencias significativas y clínicamente relevantes para dos desenlaces de interés de este dictamen (peso y calidad de vida), se considera que la evidencia que a favor de la intervención es limitada.

De forma global, la calidad metodológica de los cuatro ECA analizados fue baja. Todos tuvieron problemas de sesgo de selección debido a la falta de cegamiento, uno tuvo problemas con el tamaño de muestra, uno tuvo solo un seguimiento de 14 días post quirúrgico, y uno tuvo pérdidas notables en su muestra que disminuyen la certeza en los estimados. Por lo tanto, se considera que ninguno de los cuatro ECA mostró que la suplementación nutricional hiperproteica enriquecida con EPA fuese mejor que la dieta estándar con o sin suplemento nutricional adicional en pacientes con cáncer de cabeza y cuello y caquexia.

Dos ECA estudiaron a pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas (Sánchez-Lara et al., 2014; B.S. van der Meij et al., 2010; B. van der Meij et al., 2012) con estadiaje similar, en ambos casos candidatos a quimioterapia y con expectativa de vida mayor a tres meses. El estudio de Sanchez-Lara, fue un estudio de etiqueta abierta que evaluó a 92 pacientes (proporción 1:1), con intervención de dieta estándar más suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA (Prosure®), que se administró vía oral y a dosis de 2 veces por día; mientras que el control recibió la dieta estándar isocalórica a la intervención. Los pacientes del estudio recibieron quimioterapia como parte del tratamiento antineoplásico (Sánchez-Lara et al., 2014). No se especificó el periodo de administración para el suplemento nutricional ni el grupo control. El estudio informó una mediana de seguimiento de 5.8 meses (0.3 a 18.4 meses). Las mediciones de desenlaces no relacionados a sobrevida global se realizaron al final del primer y segundo ciclo de quimioterapia (los autores no especifican el tiempo en el que esto ocurre). El estudio mostró que hacia el final del 2º ciclo de quimioterapia hubo diferencia significativa entre grupos en el cambio de peso [-0.33 (3.0) kg y -2.2 (3.0) kg, para intervención y control, respectivamente] y masa magra [1.6 (5.0) kg y -2.0 (6.0) kg, para intervención y control, respectivamente], en favor de intervención. La diferencia estimada, de forma manual, entre grupos fue de 1.87 kg (IC 95 %: [0.57 a 3.17])¹⁹ y 3.60 kg (IC 95 %: [1.21 a 5.99])²⁰ para el cambio de peso y masa magra, respectivamente. Estos valores se consideran clínicamente relevantes ya que se ha informado que en pacientes con caquexia por cáncer de pulmón de células no pequeñas todo nivel de ganancia de peso representa un menor riesgo de muerte de 29 % (HR 0.71; IC 95 %: 0.61 a 0.82) respecto a cualquier nivel de pérdida de peso (Roeland et al., 2024). Por otro lado, el estudio informó que hacia el 2º ciclo quimioterapia la calidad de vida valorada con la escala EORTC-QLQ-30 no presentó cambios significativos entre grupos (diferencias pre vs. post: -6.0 (2.0) y +11.1 (4.0), para los grupos control e intervención, respectivamente).

¹⁹ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 44 -0.33 3 40 -2.2 3`

²⁰ Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 44 1.6 5 40 -2.0 6`

Por su parte, el estudio de Van der Meij, doble ciego, evaluó a 42 pacientes, los cuales fueron aleatorizados en proporción 1:1 para recibir suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA (Prosure®), administrado vía oral y a dosis de dos veces por día; o suplemento nutricional estándar similar al que se usa en EsSalud (Ensure®). El periodo de administración y seguimiento fue de cinco semanas. El estudio encontró diferencias significativas entre grupos²¹ para el cambio de peso (kg) a las 2 ($\beta = 1.3$; $p = 0.02$) y 4 semanas ($\beta = 1.7$; $p = 0.04$), en favor de la intervención. Similarmente, se encontró diferencias significativas entre los grupos para la masa magra (kg) a las 5 semanas del estudio ($\beta = 1.9$; $p=0.02$). Además, se reportó mejoras significativas en el puntaje de calidad de vida global (EORTC-QLQ-30) ($\beta = 12.2$; $p < 0.01$), y las subescalas de función física ($\beta = 11.6$; $p < 0.01$), función cognitiva ($\beta = 20.7$; $p < 0.01$); náusea y vómitos ($\beta = -16.0$; $p = 0.04$), a las 5 semanas del estudio, en favor del suplemento hiperproteico enriquecido con EPA (B. van der Meij et al. 2012; B.S. van der Meij et al. 2010).

Debido a lo observado en el cambio del puntaje global para estos dos ECA, se realizó una estrategia de búsqueda para la valoración de las diferencias mínimas clínicamente importantes (DCMI) para el puntaje global de la escala EORTC-QLQ-30 en pacientes con cáncer de pulmón. La estrategia se presenta en la tabla suplementaria 5. La búsqueda identificó el trabajo de Koller 2022 (Koller et al. 2022) que encontró un DMCI de +5 puntos para mejora y -5 puntos para deterioro en la escala global EORTC-QLQ-30 en pacientes con cáncer de pulmón para el análisis dentro de grupo. Además, se reportó un DMCI de +4 y -4 puntos para mejora y deterioro, respectivamente cuando se realiza el análisis de comparación entre grupos. Aunque la búsqueda identificó el estudio de Maringwa 2011 (Maringwa et al., 2011) que también analizó DMCI en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, estos presentaron un intervalo de confianza amplio para cambios de mejora (9.1 puntos IC 95 %: [3.4 a 14.7]) y no significativo para el cambio de deterioro (3.6 puntos IC 95 %: [-0.9 a 8.2]). Por tanto, se optó por trabajar con los valores de DCMI informados por Koller, 2022 (Koller et al., 2022).

El análisis de los DMCI en el estudio Sanchez-Lara (Sánchez-Lara et al., 2014) mostró que hacia el final del estudio (2º ciclo de quimioterapia respecto al inicio, aproximadamente a las 6 semanas) hubo un cambio significativo y clínicamente importante para del grupo intervención respecto del control que superó el DCMI de beneficio de +4. El estimado de diferencia entre grupo fue estimado manualmente en +17.1 (IC 95 %: [15.71 a 18.49]²²). De forma similar, el estudio de Van der Meij (B.S. van der Meij et al., 2010; B. van der Meij et al., 2012) presentó una diferencia entre grupos hacia el final del estudio (a 5 semanas de iniciado) de +12.2 ($p = 0.04$) en favor de intervención, valor que supera la DMCI de +4 puntos en el puntaje global de EORTC-QLQ-30, por lo que resulta clínicamente relevante. Además, en ninguno de los estudios

²¹ El estudio usó un modelo de ecuaciones de estimación generalizada, ajustadas por los valores de inicio y el sexo. Los análisis muestran el coeficiente beta del grupo intervención, donde el comparador es el grupo control.

²² Calculado por el equipo de IETSI-EsSalud, comando en Stata `ttesti 44 11.1 4 40 -6.0 2`.

hubo diferencias significativas para el puntaje de calidad de vida entre grupos al iniciar el estudio.

Sobre la calidad metodológica, el estudio Sanchez-Lara., presentó como limitaciones la falta de cegamiento misma que pudo influenciar las características de los pacientes seleccionados. Por ejemplo, aunque se informó que no existían diferencias significativas entre los grupos al inicio del estudio, se observó que el doble de pacientes en el grupo control tenía un puntaje de 2 en la escala ECOG en comparación con el grupo de intervención, mientras que lo contrario ocurrió con el puntaje de 1 en la misma escala. Asimismo, el comparador utilizado fue la dieta estándar sin suplementación adicional, lo cual puede explicar la diferencia observada en el estudio del aporte calórico que existió entre grupos para el segundo ciclo de quimioterapia en favor del grupo que recibió el suplemento nutricional ([1654 (607) kcal vs. 2195 (661), control e intervención, respectivamente]). Por otro lado, la falta de especificación del tiempo que se aportó el suplemento representa una limitación (Sánchez-Lara et al. 2014). En contraposición, el estudio realizó el cálculo de las necesidades calóricas al inicio del ensayo, presentó un tamaño de muestra relevante (n = 92), con baja pérdida de pacientes y aleatorización por bloques. Además, se informó una ingesta promedio del suplemento del 70 % de la dosis recomendada y un cumplimiento total de la dosis pauta en 73 % de participantes del grupo intervención, por lo que se considera que hubo adherencia adecuada.

En cuanto al estudio de van der Meij (B.S. van der Meij et al., 2010; B. van der Meij et al., 2012) se observó que al inicio del estudio hubo un desbalance entre el número de mujeres y varones en los grupos, con más mujeres en el control (15 de 20) y más hombres en grupo intervención (16 de 20) por lo que, en el análisis estadístico (realizado por ecuación de estimación generalizada), ajustaron las regresiones tanto por los valores iniciales del puntaje de calidad de vida, así como por el sexo. Al final de las 5 semanas de estudio, hubo mayor pérdida en el grupo intervención (6 de 20, de los cuales 4 fueron por abandono del paciente) que en el control (1 de 20). Además, el estudio fue financiado por la empresa que comercializa la tecnología evaluada; sin embargo, los autores declararon que la entidad financiadora no participó en fase alguna del estudio. En contraposición, el estudio fue doble ciego con aleatorización por bloques, tuvieron como comparador fue la tecnología sanitaria actualmente disponible en EsSalud (Ensure®) y el promedio (desviación estándar) de consumo de los suplementos para ambos grupos fue similar [1.1 (1.0) y 1.0 (0.9), en intervención y control, respectivamente]. En conjunto, los dos ECA anteriormente descritos presentaron información relevante sobre la PICO del presente dictamen debido a que responden directamente a la pregunta (evaluó a la intervención y comparador de interés para una población específica de pacientes con cáncer), demostraron un cumplimiento de consumo aceptable del suplemento, uno de ellos tuvo doble cegamiento y uno de ellos utilizó como comparador al suplemento nutricional estándar disponible actualmente en EsSalud (Ensure®), lo que mejora la comparabilidad del estudio con el contexto hospitalario de interés (EsSalud) y por ende su validez externa. Además, ambos

estudios presentaron mejoras favorables del suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA vs. el control que alcanzó tanto la significancia estadística como un beneficio clínico evidenciado en valores que superaron las DCMI para el puntaje global de calidad de vida.

Es relevante considerar que la población a la que se relaciona la evaluación del presente dictamen es bastante diversa debido a que se consideró a pacientes con todo tipo de cáncer que cursaran con pérdida de peso involuntaria, específicamente caquexia. Sin embargo, es meritorio destacar que la prevalencia de desnutrición no es igual para todas las neoplasias. Por ejemplo, en la América Latina una revisión sistemática informó que el tipo de cáncer con mayor prevalencia de desnutrición son de origen gastrointestinal con cifras que alcanzan el 73.3 %, seguido de los cánceres del sistema respiratorio que alcanzan el 62.3 % (Fuchs-Tarlovsky et al., 2022). Asimismo, se ha reportado que en general los cánceres del sistema gastrointestinal presentan las prevalencias más altas de pérdida de peso con prevalencias del 77 % (Sánchez-Lara et al., 2013), con ciertos cánceres gastrointestinales como el pancreático en los que se estima un riesgo de caquexia del 90 % (Anker et al., 2019). Además, debido a que las neoplasias del sistema gastrointestinal presentan con más frecuencia síntomas como náuseas, vómitos y anorexia, que limitan la ingesta calórica y se asocian significativamente a la pérdida de peso (Sánchez-Lara et al., 2013), podría esperarse la falta de eficacia de la suplementación hiperproteica y enriquecida con EPA para estos tipos de cáncer que se presenta en este dictamen. Por otro lado, aunque se ha estimado que el riesgo de caquexia en pacientes con cáncer de pulmón es del 80 %, el menor compromiso hacia el sistema digestivo puede facilitar el cumplimiento del consumo del suplemento nutricional tal como se encontró en los dos ECA de este tipo de cáncer analizados en este dictamen.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) Actualmente, en EsSalud, los pacientes con pérdida de peso involuntaria secundaria a cáncer disponen del suplemento nutricional polimérico completo como alternativa de suplementación nutricional; ii) La población de interés incluye una variedad de neoplasias que difieren entre ellas en cuanto a su fisiopatología, además de la severidad y frecuencia para la pérdida peso; iii) las guías brindan recomendaciones variadas respecto a la suplementación en pacientes con cáncer con pérdida de peso. Una recomienda no hacer diferencia en la alimentación (cáncer no quirúrgico), mientras que otra recomienda la suplementación hiperproteica enriquecida con EPA en adultos oncológicos con caquexia, aunque basada en evidencia discordante con la recomendación que evaluó la monoterapia con EPA. Las demás guías analizadas brindaron recomendaciones respecto al uso de componentes individuales (ie ácidos grasos omega 3, aceite de pescado), que no son de interés para el presente dictamen; iv) La evidencia proveniente de los ECA evaluados, no mostró diferencias entre el suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con EPA y el tratamiento nutricional estándar para cánceres gastrointestinales, o en pacientes con cáncer de cabeza y cuello; v) Sin embargo, para

pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, la información proveniente de dos ECA mostró que el uso de suplementos hiperproteicos enriquecidos con EPA versus el tratamiento nutricional estándar ofrece beneficios en cuanto a mejora del peso corporal y calidad de vida clínicamente importantes; vi) La evidencia analizada de los nueve ECA muestra que la tecnología sanitaria en evaluación no reporta eventos adversos serios y que la ocurrencia de eventos adversos no difiere del control, por lo que se considera segura.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con ácido eicosapentaenoico (EPA) en adultos con pérdida de peso involuntaria secundaria a cáncer de pulmón como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Akita, Hirofumi, Hidenori Takahashi, Kei Asukai, Akira Tomokuni, Hiroshi Wada, Satoko Marukawa, Tomoyuki Yamasaki, Yoshitomo Yanagimoto, Yusuke Takahashi, Keiji Sugimura, Kazuyoshi Yamamoto, Junichi Nishimura, Masayoshi Yasui, Takeshi Omori, Hiroshi Miyata, Ayami Ochi, Ayano Kagawa, Yuko Soh, Yuko Taniguchi, Masayuki Ohue, Masahiko Yano, and Masato Sakon. 2019. "The utility of nutritional supportive care with an eicosapentaenoic acid (EPA)-enriched nutrition agent during pre-operative chemoradiotherapy for pancreatic cancer: Prospective randomized control study." *Clinical Nutrition ESPEN* 33: 148-153. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.06.003>.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2019.06.003>.
- Anker, Markus S., Richard Holcomb, Maurizio Muscaritoli, Stephan von Haehling, Wilhelm Haverkamp, Aminah Jatoi, John E. Morley, Florian Strasser, Ulf Landmesser, Andrew J. S. Coats, and Stefan D. Anker. 2019. "Orphan disease status of cancer cachexia in the USA and in the European Union: a systematic review." *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle* 10 (1): 22-34. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcsm.12402>.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.12402>.
- Aoyama, Toru, Takaki Yoshikawa, Satoshi Ida, Haruhiko Cho, Kentaro Sakamaki, Yuichi Ito, Kazumasa Fujitani, Nobuhiro Takiguchi, Yoshiyuki Kawashima, Kazuhiro Nishikawa, Soya Nunobe, and Naoki Hiki. 2022. "Effects of perioperative eicosapentaenoic acid-enriched oral nutritional supplement on the long-term oncological outcomes after total gastrectomy for gastric cancer." *Oncol Lett* 23 (5): 151. <https://doi.org/10.3892/ol.2022.13272>.
<https://doi.org/10.3892/ol.2022.13272>.

- Aoyama, Toru, Takaki Yoshikawa, Satoshi Ida, Haruhiko Cho, Kentaro Sakamaki, Yuichi Ito, Kazumasa Fujitani, Nobuhiro Takiguchi, Yoshiyuki Kawashima, Kazuhiro Nishikawa, Takashi Oshima, Souya Nunobe, and Naoki Hiki. 2019. "Effects of perioperative Eicosapentaenoic acid-enriched oral nutritional supplement on lean body mass after total gastrectomy for gastric cancer." *Journal of Cancer* 10 (5): 1070-1076. <https://doi.org/10.7150/jca.29632>. <https://www.jcancer.org/v10p1070.htm>.
- Arends, J, Patrick Bachmann, Vickie Baracos, Nicole Barthelemy, Hartmut Bertz, Federico Bozzetti, Ken Fearon, Elisabeth Hütterer, Elizabeth Isenring, Stein Kaasa, Zeljko Krznaric, Barry Laird, Maria Larsson, Alessandro Laviano, Stefan Mühlebach, Maurizio Muscaritoli, Line Oldervoll, Paula Ravasco, Tora Solheim, Florian Strasser, Marian de van der Schueren, and Jean-Charles Preiser. 2017. "ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients." *Clinical Nutrition* 36 (1): 11-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.015>.
- Arends, J., G. Bodoky, F. Bozzetti, K. Fearon, M. Muscaritoli, G. Selga, M. A. E. van Bokhorst-de van der Schueren, M. von Meyenfeldt, G. Zürcher, R. Fietkau, E. Aulbert, B. Frick, M. Holm, M. Kneba, H. J. Mestrom, and A. Zander. 2006. "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Non-surgical oncology." *Clinical Nutrition* 25 (2): 245-259. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.020>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561406000409>.
- Arends, J., F. Strasser, S. Gonella, T. S. Solheim, C. Madeddu, P. Ravasco, L. Buonaccorso, M. A. E. de van der Schueren, C. Baldwin, M. Chasen, and C. I. Ripamonti. 2021. "Cancer cachexia in adult patients: ESMO Clinical Practice Guidelines^{#x2606}." *ESMO Open* 6 (3). <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>. <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2021.100092>.
- August, David Allen, Maureen B. Huhmann, Parenteral the American Society for, and Directors Enteral Nutrition Board of. 2009. "A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Nutrition Support Therapy During Adult Anticancer Treatment and in Hematopoietic Cell Transplantation." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 33 (5): 472-500. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/0148607109341804>. <https://doi.org/10.1177/0148607109341804>.
- Baracos, Vickie E., Lisa Martin, Murray Korc, Denis C. Guttridge, and Kenneth C. H. Fearon. 2018. "Cancer-associated cachexia." *Nature Reviews Disease Primers* 4 (1): 17105. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.105>. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.105>.
- Barber, M. D., J. A. Ross, A. C. Voss, M. J. Tisdale, and K. C. H. Fearon. 1999. "The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer." *British Journal of Cancer* 81 (1): 80-86. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690654>. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6690654>.
- Blackwood, Honor A., Charlie C. Hall, Trude R. Balstad, Tora S. Solheim, Marie Fallon, Erna Haraldsdottir, and Barry J. Laird. 2020. "A systematic review examining nutrition support interventions in patients with incurable cancer." *Supportive Care in Cancer* 28 (4): 1877-1889. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04999-4>. <https://doi.org/10.1007/s00520-019-04999-4>.
- Cereda, Emanuele, Silvia Cappello, Sara Colombo, Catherine Klersy, Ilaria Imarisio, Annalisa Turri, Marilisa Caraccia, Valeria Borioli, Teresa Monaco, Marco Benazzo, Paolo Pedrazzoli, Franco Corbella, and Riccardo Caccialanza. 2018. "Nutritional counseling with or without systematic use of

- oral nutritional supplements in head and neck cancer patients undergoing radiotherapy." *Radiotherapy and Oncology* 126 (1): 81-88.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.015>.
<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2017.10.015>.
- Colomer, Ramón, José M. Moreno-Nogueira, Pedro P. García-Luna, Pilar García-Peris, Abelardo García-de-Lorenzo, Antonio Zarazaga, Luis Quecedo, Juan del Llano, Luis Usán, and César Casimiro. 2007. "n-3 Fatty acids, cancer and cachexia: a systematic review of the literature." *British Journal of Nutrition* 97 (5): 823-831. <https://doi.org/10.1017/S000711450765795X>.
<https://www.cambridge.org/core/product/8D80CED5A865EBB0B471755F09446AB8>.
- de Aguiar Pastore Silva, Juliana, Maria Emilia de Souza Fabre, and Dan Linetzky Waitzberg. 2015. "Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review." *Clinical Nutrition* 34 (3): 359-366.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.11.005>.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.11.005>.
- de Luis, D. A., O. Izaola, R. Aller, L. Cuellar, and M. C. Terroba. 2005. "A Randomized Clinical Trial with Oral Immunonutrition (ω 3-Enhanced Formula vs. Arginine-Enhanced Formula) in Ambulatory Head and Neck Cancer Patients." *Annals of Nutrition and Metabolism* 49 (2): 95-99.
<https://doi.org/10.1159/000084742>. <https://doi.org/10.1159/000084742>.
- de van der Schueren, M. A. E., A. Laviano, H. Blanchard, M. Jourdan, J. Arends, and V. E. Baracos. 2018. "Systematic review and meta-analysis of the evidence for oral nutritional intervention on nutritional and clinical outcomes during chemo(radio)therapy: current evidence and guidance for design of future trials." *Annals of Oncology* 29 (5): 1141-1153.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy114>.
<https://doi.org/10.1093/annonc/mdy114>.
- Dewey, A., C. Baughan, T. P. Dean, B. Higgins, and I. Johnson. 2007. "Eicosapentaenoic acid (EPA, an omega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia." *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1).
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004597.pub2>.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD004597.pub2>.
- Elia, M., M. A. E. Van Bokhorst-de van der Schueren, J. Garvey, A. Goedhart, K. Lundholm, G. Nitenberg, and R. J. Stratton. 2006. "Enteral (oral or tube administration) nutritional support and eicosapentaenoic acid in patients with cancer: A systematic review." *Int J Oncol* 28 (1): 5-23.
<https://doi.org/10.3892/ijo.28.1.5>. <https://doi.org/10.3892/ijo.28.1.5>.
- Fearon, K. C. H., M. F. von Meyenfeldt, A. G. W. Moses, R. van Geenen, A. Roy, D. J. Gouma, A. Giacosa, A. Van Gossum, J. Bauer, M. D. Barber, N. K. Aaronson, A. C. Voss, and M. J. Tisdale. 2003. "Effect of a protein and energy dense n-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: a randomised double blind trial." *Gut* 52 (10): 1479.
<https://doi.org/10.1136/gut.52.10.1479>.
<http://gut.bmj.com/content/52/10/1479.abstract>.
- Fuchs-Tarlovsky, Vanessa, Juan Carlos Castillo Pineda, Dolores Rodríguez Veintimilla, Isabel Calvo Higuera, Peter Grijalva Guerrero, Anel Gómez García, Evelyn Frias-Toral, and Sergio Santana Porbén. 2022. "Cancer-Related Malnutrition: Epidemiological Results from the Latin American Study of Malnutrition in the Oncology Practice." *Nutrition and Cancer* 74 (7): 2479-2488.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2014902>.
<https://doi.org/10.1080/01635581.2021.2014902>.
- Hanai, Nobuhiro, Hoshino Terada, Hitoshi Hirakawa, Hidenori Suzuki, Daisuke Nishikawa, Shintaro Beppu, and Yasuhisa Hasegawa. 2018. "Prospective

- randomized investigation implementing immunonutritional therapy using a nutritional supplement with a high blend ratio of ω -3 fatty acids during the perioperative period for head and neck carcinomas." *Japanese Journal of Clinical Oncology* 48 (4): 356-361. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyy008>.
<https://doi.org/10.1093/jjco/hyy008>.
- Ida, S., N. Hiki, H. Cho, K. Sakamaki, S. Ito, K. Fujitani, N. Takiguchi, Y. Kawashima, K. Nishikawa, M. Sasako, T. Aoyama, M. Honda, T. Sato, S. Nunobe, and T. Yoshikawa. 2017. "Randomized clinical trial comparing standard diet with perioperative oral immunonutrition in total gastrectomy for gastric cancer." *British Journal of Surgery* 104 (4): 377-383. <https://doi.org/10.1002/bjs.10417>.
<https://doi.org/10.1002/bjs.10417>.
- Jantharapattana, Kittit, and Orachat Orapipatpong. 2019. "Efficacy of EPA-enriched supplement compared with standard formula on body weight changes in malnourished patients with head and neck cancer undergone surgery: a randomized study." *Head & Neck* 42 (2): 188-197. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hed.25987>.
<https://doi.org/10.1002/hed.25987>.
- Jatoi, Aminah, Kendrith Rowland, Charles L. Loprinzi, Jeff A. Sloan, Shaker R. Dakhil, Neil MacDonald, Bruno Gagnon, Paul J. Novotny, James A. Mailliard, Teresita I. L. Bushey, Suresh Nair, and Brad Christensen. 2004. "An Eicosapentaenoic Acid Supplement Versus Megestrol Acetate Versus Both for Patients With Cancer-Associated Wasting: A North Central Cancer Treatment Group and National Cancer Institute of Canada Collaborative Effort." *Journal of Clinical Oncology* 22 (12): 2469-2476. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.024>.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2004.06.024>.
- Koller, Michael, Jammbe Z. Musoro, Krzysztof Tomaszewski, Corneel Coens, Madeleine T. King, Mirjam A. G. Sprangers, Mogens Groenvold, Kim Cocks, Galina Velikova, Hans-Henning Flechtner, and Andrew Bottomley. 2022. "Minimally important differences of EORTC QLQ-C30 scales in patients with lung cancer or malignant pleural mesothelioma – Interpretation guidance derived from two randomized EORTC trials." *Lung Cancer* 167: 65-72. <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.03.018>.
<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2022.03.018>.
- Maringwa, John T., Chantal Quinten, Madeleine King, Jolie Ringash, David Osoba, Corneel Coens, Francesca Martinelli, Jurgen Vercauteren, Charles S. Cleeland, Henning Flechtner, Carolyn Gotay, Eva Greimel, Martin J. Taphoorn, Bryce B. Reeve, Joseph Schmucker-Von Koch, Joachim Weis, Egbert F. Smit, Jan P. van Meerbeeck, Andrew Bottomley, Eortc Probe project on behalf of the, and Group the Lung Cancer. 2011. "Minimal important differences for interpreting health-related quality of life scores from the EORTC QLQ-C30 in lung cancer patients participating in randomized controlled trials." *Supportive Care in Cancer* 19 (11): 1753-1760. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1016-5>. <https://doi.org/10.1007/s00520-010-1016-5>.
- Mazzotta, Paolo, and Christa M. Jeney. 2009. "Anorexia-Cachexia Syndrome: A Systematic Review of the Role of Dietary Polyunsaturated Fatty Acids in the Management of Symptoms, Survival, and Quality of Life." *Journal of Pain and Symptom Management* 37 (6): 1069-1077. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.06.005>.
<https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2008.06.005>.
- Moses, A. W. G., C. Slater, T. Preston, M. D. Barber, and K. C. H. Fearon. 2004. "Reduced total energy expenditure and physical activity in cachectic patients with pancreatic cancer can be modulated by an energy and protein dense oral

- supplement enriched with n-3 fatty acids." *British Journal of Cancer* 90 (5): 996-1002. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601620>.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601620>.
- Muscaritoli, Maurizio, Simone Lucia, Alessio Farcomeni, Vito Lorusso, Valeria Saracino, Carlo Barone, Francesca Plastino, Stefania Gori, Roberto Magarotto, Giacomo Carteni, Bruno Chiurazzi, Ida Pavese, Luca Marchetti, Vittorina Zagonel, Eleonora Bergo, Giuseppe Tonini, Marco Imperatori, Carmelo Iacono, Luigi Maiorana, Carmine Pinto, Daniela Rubino, Luigi Cavanna, Roberto Di Cicilia, Teresa Gamucci, Silvia Quadrini, Salvatore Palazzo, Stefano Minardi, Marco Merlano, Giuseppe Colucci, and Paolo Marchetti on behalf of the PreMiO Study Group. 2017. "Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study." *Oncotarget*; Vol 8, No 45. <https://www.oncotarget.com/article/20168/text/>.
- Musoro, Jammbe Z., Corneel Coens, Susanne Singer, Silke Tribius, Sjoukje F. Oosting, Mogens Groenvold, Christian Simon, Jean-Pascal Machiels, Vincent Grégoire, Galina Velikova, Kim Cocks, Mirjam A. G. Sprangers, Madeleine T. King, Andrew Bottomley, Eortc Head, Neck, and Groups Quality of Life. 2020. "Minimally important differences for interpreting European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 scores in patients with head and neck cancer." *Head & Neck* 42 (11): 3141-3152. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/hed.26363>.
<https://doi.org/10.1002/hed.26363>.
- National Guideline, Alliance. 2018. "National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines." In *Pancreatic cancer in adults: diagnosis and management*. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Copyright © NICE 2018.
- Nguyen, D. L. 2017. "Guidance for supplemental enteral nutrition across patient populations." *Am J Manag Care* 23 (12 Suppl): S210-s219.
- Patursson, Poula, Griith Møller, Aida Muhic, and Jens Rikardt Andersen. 2021. "N-3 fatty acid EPA supplementation in cancer patients receiving abdominal radiotherapy - A randomised controlled trial." *Clinical Nutrition ESPEN* 43: 130-136. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.001>.
<https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2021.03.001>.
- Planas, M., J. F. Fernández-Ortega, and J. Abilés. 2011. "Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient: update. Consensus SEMICYUC-SENPE: oncohematological patient." *Nutr Hosp* 26 Suppl 2: 50-3. <https://doi.org/10.1590/s0212-16112011000800011>.
- Ries, Anke, Peter Trottenberg, Frank Elsner, Stephanie Stiel, Dagny Haugen, Stein Kaasa, and Lukas Radbruch. 2011. "A systematic review on the role of fish oil for the treatment of cachexia in advanced cancer: An EPCRC cachexia guidelines project." *Palliative Medicine* 26 (4): 294-304. <https://doi.org/10.1177/0269216311418709>.
<https://doi.org/10.1177/0269216311418709>.
- Roca-Rodríguez, M. M., J. M. García-Almeida, Y. Lupiáñez-Pérez, J. M. Rico, M. Toledo, J. Alcaide-Torres, F. Cardona, J. A. Medina, and F. J. Tinahones. 2014. "Effect of a specific supplement enriched with n-3 polyunsaturated fatty acids on markers of inflammation, oxidative stress and metabolic status of ear, nose and throat cancer patients." *Oncol Rep* 31 (1): 405-414. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2806>. <https://doi.org/10.3892/or.2013.2806>.
- Roeland, Eric J., Florian J. Fintelmann, Fiona Hilton, Ruoyong Yang, Ed Whalen, Lisa Tarasenko, Roberto A. Calle, and Philip D. Bonomi. 2024. "The relationship between weight gain during chemotherapy and outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer." *Journal of Cachexia*,

- Sarcopenia and Muscle* 15 (3): 1030-1040.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jcsm.13426>.
<https://doi.org/10.1002/jcsm.13426>.
- Ryan, Aoife M., Derek G. Power, Louise Daly, Samantha J. Cushen, Éadaoin Ní Bhuachalla, and Carla M. Prado. 2016. "Cancer-associated malnutrition, cachexia and sarcopenia: the skeleton in the hospital closet 40 years later." *Proceedings of the Nutrition Society* 75 (2): 199-211.
<https://doi.org/10.1017/S002966511500419X>.
<https://www.cambridge.org/core/product/11C5216B25630EA977C6F64364FB1712>.
- Sánchez-Lara, Karla, Jenny G. Turcott, Eva Juárez-Hernández, Carolina Nuñez-Valencia, Geraldine Villanueva, Patricia Guevara, Martha De la Torre-Vallejo, Alejandro Mohar, and Oscar Arrieta. 2014. "Effects of an oral nutritional supplement containing eicosapentaenoic acid on nutritional and clinical outcomes in patients with advanced non-small cell lung cancer: Randomised trial." *Clinical Nutrition* 33 (6): 1017-1023.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.03.006>.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.03.006>.
- Sánchez-Lara, Karla, Emilio Ugalde-Morales, Daniel Motola-Kuba, and Dan Green. 2013. "Gastrointestinal symptoms and weight loss in cancer patients receiving chemotherapy." *British Journal of Nutrition* 109 (5): 894-897.
<https://doi.org/10.1017/S0007114512002073>.
<https://www.cambridge.org/core/product/CD1370035A55BEBDE2CFB904D986C50E>.
- van der Meij, B., J. A. E. Langius, M. D. Spreeuwenberg, S. M. Slootmaker, M. A. Paul, E. F. Smit, and P. A. M. van Leeuwen. 2012. "Oral nutritional supplements containing n-3 polyunsaturated fatty acids affect quality of life and functional status in lung cancer patients during multimodality treatment: an RCT." *European Journal of Clinical Nutrition* 66 (3): 399-404.
<https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.214>. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2011.214>.
- van der Meij, Barbara S., Jacqueline A. E. Langius, Egbert F. Smit, Marieke D. Spreeuwenberg, B. Mary E. von Blomberg, Annemieke C. Heijboer, Marinus A. Paul, and Paul A. M. van Leeuwen. 2010. "Oral Nutritional Supplements Containing (n-3) Polyunsaturated Fatty Acids Affect the Nutritional Status of Patients with Stage III Non-Small Cell Lung Cancer during Multimodality Treatment." *The Journal of Nutrition* 140 (10): 1774-1780.
<https://doi.org/https://doi.org/10.3945/jn.110.121202>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022316622071103>.
- van der Meij, Barbara S., Marian A. E. van Bokhorst-de van der Schueren, Jacqueline A. E. Langius, Ingeborg A. Brouwer, and Paul A. M. van Leeuwen. 2011. "n-3 PUFAs in cancer, surgery, and critical care: a systematic review on clinical effects, incorporation, and washout of oral or enteral compared with parenteral supplementation¹²³." *The American Journal of Clinical Nutrition* 94 (5): 1248-1265. <https://doi.org/https://doi.org/10.3945/ajcn.110.007377>
- Wigmore, Stephen J., Matthew D. Barber, James A. Ross, Michael J. Tisdale, and Kenneth C. H. Fearon. 2000. "Effect of Oral Eicosapentaenoic Acid on Weight Loss in Patients With Pancreatic Cancer." *Nutrition and Cancer* 36 (2): 177-184.
https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_6.
https://doi.org/10.1207/S15327914NC3602_6.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir suplemento nutricional hiperproteico enriquecido con ácido eicosapentaenoico (EPA) 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.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes adultos con pérdida de peso involuntaria secundaria a cáncer de pulmón de células no pequeñas [¶]
Grupo etario	18 años o más
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 todos los siguientes criterios: - Paciente con diagnóstico anatómico patológico de cáncer de pulmón de células no pequeñas - Paciente con pérdida de peso involuntaria secundaria a cáncer - Ausencia de caquexia avanzada [€]
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento utilizando el Anexo N°7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. - Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (respuesta clínica [£]) - Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM [∂]) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia**, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	- Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto. - Falta de respuesta clínica [£] a 1 mes de iniciado el tratamiento.

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de oncología médica.

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

¶Se excluye a pacientes en estado de caquexia avanzada definida según las guías ESMO 2021

€Caquexia avanzada: Cáncer avanzado refractario al tratamiento anticancerígeno con supervivencia global esperada de menos de 3 meses

£Respuesta clínica: estabilización del peso, mantenimiento de la ingesta nutricional, mejora de calidad de vida auto reportada.

**Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud". ∂RAM: reacción adversa a medicamentos.

IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDAS

Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 11 de junio de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (Eicosapentaenoic Acid[Mesh] OR Eicosapentaenoic Acid[tiab] OR EPA[tiab] OR Icosapent[tiab] OR Timnodonic Acid[tiab] OR Eicosapentanoic Acid[tiab] OR Prosure[tiab]) AND (Neoplasms[Mesh] OR Neoplas*[tiab] OR Cancer[tiab] OR Carcinom*[tiab] OR Tumo*r[tiab] OR Tumo*rs[tiab] OR Oncolog*[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]))	395

Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 11 de junio de 2024	Resultado
Estrategia	#1 MH Eicosapentaenoic Acid	83
	#2 (Eicosapentaenoic NEAR/1 Acid):ti,ab,kw	3005
	#3 EPA:ti,ab,kw	3266
	#4 Icosapent:ti,ab,kw	170
	#5 (Timnodonic NEAR/1 Acid):ti,ab,kw	2
	#6 (Eicosapentanoic NEAR/1 Acid):ti,ab,kw	104
	#7 Prosure:ti,ab,kw	22
	#8 #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	4443
	#9 MH Neoplasms	1561
	#10 Neoplas*:ti,ab,kw	124392
	#11 Cancer:ti,ab,kw	208119
	#12 Carcinom*:ti,ab,kw	52593
	#13 Tumor*:ti,ab,kw	85402
	#14 Tumour:ti,ab,kw	82472
	#15 Oncolog*:ti,ab,kw	33712
	#16 #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	274622
	#17 #8 AND #16	567

Tabla suplementaria 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS (iAHx Eng) Fecha de búsqueda: 11 de junio de 2024	Resultado
Estrategia	#1 ((mh:(eicosapentaenoic acid) OR (eicosapentaenoic acid) OR (ácido eicosapentaenoico) OR (epa) OR (aep) OR (icosapent) OR (timnodonic acid) OR (ácido timnodónico) OR (eicosapentanoic acid) OR (ácido eicosapentaenóico) OR (prosure)) AND (mh:(neoplasms) OR (neoplas*) OR (cancer) OR (carcinom*) OR (tumor*) OR (oncolog*))) AND (db:("LILACS"))	43

Tabla 4. Características generales de los ECA analizados

Autor, año	Cáncer 1	Cáncer 2	Cáncer 3	Cáncer 4	Peri-Qx	SNH-EPA	Control 1	Control 2	Desenlace 1	Desenlace 2	Desenlace 3	Desenlace 4
Akita, 2019												
Aoyama, 2019; Aoyama 2022 & Ida, 2017				¥								
Hanai, 2018												
Jantharapattana, 2019												
Patursson, 2021				¥								
Roca-Rodríguez, 2014												
Sanchez-Lara, 2014												
van der Meij, 2010 & van der Meij, 2012												
Cereda, 2018												
	Si											
	No											
<p>Cáncer 1, 2, 3 y 4: Cáncer de páncreas, cabeza & cuello, de pulmón y otros tipos de cáncer, respectivamente SNH-EPA: Intervención con dieta estándar + SNH-EPA (suplemento nutricional hiperproteico, enriquecido con EPA) Control 1 y 2: Solo dieta estándar y Dieta estándar + SN (suplemento nutricional), respectivamente Desenlaces 1, 2, 3 y 4: Cambio de peso corporal (Δkg; Δ%); Cambio de masa magra (Δkg; Δ%); Calidad de vida; Otros desenlaces priorizados (eventos adversos; función física, supervivencia global), respectivamente ¥ ECAs de Aoyama: cáncer gástrico; Patursson: cáncer de región abdominopélvica Peri-Qx: Estudio realizado en el contexto perioperatorio</p>												

Tabla suplementaria 5: Estrategia de búsqueda en PubMed para diferencias mínimas clínicamente importantes en calidad de vida en pacientes con cáncer.

Base de datos	PubMed	Resultado
	Fecha de búsqueda: 10 de julio de 2024	
Estrategia	#1 (Minimal Clinically Important Difference[MeSH Terms] OR "Clinically Difference"[tiab:~1] OR "Clinically Improvement"[tiab:~1] OR MCID[tiab] OR MCII[tiab] OR "Minimally Difference"[tiab:~2] OR "Minimally Change"[tiab:~2] OR "Clinically Change"[tiab:~2] OR "Minimal Difference"[tiab:~2] OR "Minimal Change"[tiab:~2]) AND (Quality of Life[MeSH Terms] OR "Quality Life"[tiab:~2] OR HRQOL[tiab] OR eortc*[tiab] OR QoL[tiab]) AND (neoplasms[MeSH Terms] OR neoplas*[tiab] OR Cancer[tiab] OR carcinom*[tiab] OR tumor*[tiab] OR tumor*[rs[tiab] OR oncolog*[tiab])	838

Material suplementario 6: Comando en R Studio para el cálculo de diferencias de medias pareadas intragrupo con tamaños de muestra desiguales

```
# Crear las variables de medias y desviaciones estándar
media_baseline_control <- 58.9
sd_baseline_control <- 24.7
media_final_control <- 70.7
sd_final_control <- 29.1
n_final_control <- 56

media_baseline_intervencion <- 59.2
```

```
sd_baseline_intervencion <- 27.8
media_final_intervencion <- 77.7
sd_final_intervencion <- 24.4
n_final_intervencion <- 56

# Calcular la diferencia de medias
diff_media_control <- media_final_control - media_baseline_control
diff_media_intervencion <- media_final_intervencion - media_baseline_intervencion

# Se asume una correlación r = 0.5 para el análisis pareado
r <- 0.5

# Calcular la desviación estándar de las diferencias para cada grupo (asumiendo correlación)
sd_diff_control_cor <- sqrt(sd_baseline_control^2 + sd_final_control^2 - 2 * r *
sd_baseline_control * sd_final_control)
sd_diff_intervencion_cor <- sqrt(sd_baseline_intervencion^2 + sd_final_intervencion^2 -
2 * r * sd_baseline_intervencion * sd_final_intervencion)

# Calcular la desviación estándar de las diferencias para cada grupo (sin correlación)
sd_diff_control_nocor <- sqrt(sd_baseline_control^2 + sd_final_control^2)
sd_diff_intervencion_nocor <- sqrt(sd_baseline_intervencion^2 +
sd_final_intervencion^2)

# Calcular el error estándar de las diferencias (con correlación)
se_diff_control_cor <- sd_diff_control_cor / sqrt(n_final_control)
se_diff_intervencion_cor <- sd_diff_intervencion_cor / sqrt(n_final_intervencion)

# Calcular el error estándar de las diferencias (sin correlación)
se_diff_control_nocor <- sd_diff_control_nocor / sqrt(n_final_control)
se_diff_intervencion_nocor <- sd_diff_intervencion_nocor / sqrt(n_final_intervencion)

# Calcular los intervalos de confianza del 95% para la diferencia de medias (con correlación)
lower_ci_diff_control_cor <- diff_media_control - 1.96 * se_diff_control_cor
upper_ci_diff_control_cor <- diff_media_control + 1.96 * se_diff_control_cor

lower_ci_diff_intervencion_cor <- diff_media_intervencion - 1.96 *
se_diff_intervencion_cor
upper_ci_diff_intervencion_cor <- diff_media_intervencion + 1.96 *
se_diff_intervencion_cor

# Calcular los intervalos de confianza del 95% para la diferencia de medias (sin correlación)
lower_ci_diff_control_nocor <- diff_media_control - 1.96 * se_diff_control_nocor
upper_ci_diff_control_nocor <- diff_media_control + 1.96 * se_diff_control_nocor
```

```
lower_ci_diff_intervencion_nocor <- diff_media_intervencion - 1.96 *  
se_diff_intervencion_nocor  
upper_ci_diff_intervencion_nocor <- diff_media_intervencion + 1.96 *  
se_diff_intervencion_nocor
```

Crear la tabla de resultados (con[r=0.5] y sin correlación[r=0])

```
resultados_cor <- data.frame(  
  Grupo = c("Control", "Intervención"),  
  Diff_Media = c(diff_media_control, diff_media_intervencion),  
  SD_Diff = c(sd_diff_control_cor, sd_diff_intervencion_cor),  
  SE_Diff = c(se_diff_control_cor, se_diff_intervencion_cor),  
  Lower_CI = c(lower_ci_diff_control_cor, lower_ci_diff_intervencion_cor),  
  Upper_CI = c(upper_ci_diff_control_cor, upper_ci_diff_intervencion_cor))  
  
resultados_nocor <- data.frame(  
  Grupo = c("Control", "Intervención"),  
  Diff_Media = c(diff_media_control, diff_media_intervencion),  
  SD_Diff = c(sd_diff_control_nocor, sd_diff_intervencion_nocor),  
  SE_Diff = c(se_diff_control_nocor, se_diff_intervencion_nocor),  
  Lower_CI = c(lower_ci_diff_control_nocor, lower_ci_diff_intervencion_nocor),  
  Upper_CI = c(upper_ci_diff_control_nocor, upper_ci_diff_intervencion_nocor))
```

Mostrar las tablas de resultados

Para la presentación de datos en el dictamen se asumió escenario conservador (sin correlación)

```
print("Resultados con Correlación Asumida (r = 0.5):")  
print(resultados_cor)  
print("Resultados sin Correlación (r = 0):")  
print(resultados_nocor)
```