



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 020-DETS-IETSI-2024 EVALUACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FÓRMULA NUTRICIONAL EXTENSAMENTE HIDROLIZADA CON TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA Y SIN PROBIÓTICOS EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE INTESTINO CORTO Y/O FALLA INTESTINAL

Documento elaborado según Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías
en Salud e Investigación N.º 14-IETSI-ESSALUD-2024

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

Octubre, 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 Santillán - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesús Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

Marco Antonio Morales Acosta - médico especialista en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y los consultores en aspectos clínicos manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – EsSalud. Eficacia y seguridad de la fórmula nutricional extensamente hidrolizada con triglicéridos de cadena media y sin probióticos en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto y/o falla intestinal. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 020-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú. 2024.

RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de 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° 14-IETSI-ESSALUD-2024, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de la fórmula extensamente hidrolizada (FEH) con triglicéridos de cadena media (TCM) y sin probióticos en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y/o falla intestinal.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Marco Antonio Morales Acosta y la Dra. Nilda Paitanmala Montero, médicos especialistas en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, enviaron al IETSI las solicitudes de autorización de uso de la fórmula nutricional extensamente hidrolizada con TCM y sin probióticos no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según los especialistas, esta tecnología sería de utilidad para promover la adaptación intestinal, alcanzar el destete de la nutrición parenteral total y reducir el riesgo de infecciones por presencia de probióticos que contienen las fórmulas disponibles en el mercado.

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 el Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médico especialista en pediatría, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

Tabla 1: Pregunta PICO validada con el especialista

P	Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto y/o falla intestinal ^f que no toleran alimentos con proteínas intactas que reciben nutrición parenteral total
I	Fórmula enteral extensamente hidrolizada con TCM* ($\geq 30\%$) sin la presencia de probióticos
C	Fórmula enteral extensamente hidrolizada ^a
O	Eficacia Sobrevida global Tiempo para destete de nutrición parenteral total Estado nutricional ^b Complicaciones por uso prolongado de nutrición parenteral total ^c

	Seguridad Eventos adversos
--	--------------------------------------

[†] Se incluye pacientes con hepatopatía asociada a falla intestinal

*TCM: Triglicéridos de cadena media

^a Fórmula actualmente disponible en EsSalud (Dictamen N°023-IETSI-2016). Actualmente, en el mercado peruano solo se dispone de la fórmula que incluye la presencia de probióticos en su composición.

^b Indicadores antropométricos de crecimiento para la edad

^c Infecciones asociadas a catéter central u otros

II. ASPECTOS GENERALES

La falla intestinal (FI) se define como la incapacidad del intestino para absorber los nutrientes y líquidos esenciales para el crecimiento y el mantenimiento de la vida sin el uso prolongado de nutrición parenteral (NP) (Modi et al., 2022). La principal causa de falla intestinal en niños es el síndrome de intestino corto (SIC), mismo que se produce tras una resección extensiva del intestino delgado o por malformaciones congénitas. Se estima que entre el 0.02% y el 0.1% de los nacidos vivos desarrollan SIC (UptoDate 2024), siendo la enterocolitis necrotizante la causa más frecuente, seguida de defectos congénitos como la gastrosquisis y la atresia intestinal (Squires et al., 2012). A pesar de ser condiciones poco frecuentes, se ha informado que presentan una alta mortalidad que puede alcanzar el 27% entre aquellos que las padecen (Squires et al., 2012).

Tanto el SIC como la falla intestinal involucran la pérdida de una gran parte de la capacidad absorbente del intestino delgado, lo que genera la necesidad del uso de la NP para satisfacer las necesidades nutricionales (Modi et al., 2022; UptoDate 2024). Sin embargo, el intestino remanente tiene cierta capacidad de adaptación, que incluye la expansión de la superficie absorbente a través del crecimiento de las vellosidades (Modi et al., 2022). Este proceso, conocido como adaptación intestinal, presenta una duración variable y es crucial para reducir la dependencia de la NP (Modi et al., 2022; Squires et al., 2012). El objetivo del manejo nutricional es apoyar este proceso de adaptación y permitir la transición gradual a la nutrición enteral, lo que mejora la absorción de nutrientes y reduce el riesgo de complicaciones asociadas a la nutrición parenteral total (NPT) (Keller, Panter, and Layer 2004; UptoDate 2024) tales como las infecciones relacionadas con el catéter y la enfermedad hepática asociada a la falla intestinal (Squires et al., 2012).

Dentro de este contexto, el uso de la FEH se ha sugerido como terapia nutricional en pacientes con SIC y/o falla intestinal que presentan intolerancia a proteínas intactas de la dieta o de fórmulas estructuralmente más complejas, debido a su mayor facilidad de absorción y potencial para estimular la adaptación intestinal (Fernández et al., 2021; UptoDate 2024). Asimismo, respecto a la fuente de lípidos, se ha sugerido que los pacientes con SIC se beneficiarían de una proporción aproximada de 60% de triglicéridos de cadena larga (TCL) y 40% de TCM debido a la mayor facilidad en absorción de estos últimos, aunque la proporción de TCM y TCL sería dependiente a las necesidades individuales de cada paciente (Fernández et al., 2021; UptoDate 2024). Por otro lado, debido a las preocupaciones de seguridad en pacientes con SIC y/o falla

intestinal, las fórmulas sin probióticos son de interés en esta población. Específicamente, se ha sugerido que condiciones como el SIC y el uso de catéter venoso central serían factores de riesgo para el desarrollo de infecciones con el uso de probióticos (Hojsak et al., 2018), por lo que se requería cautela en su administración para estas condiciones (Fernández et al., 2021).

En EsSalud, actualmente, existe una opción de terapia nutricional enteral para el manejo del SIC y/o falla intestinal en pacientes pediátricos que no toleran proteínas intactas, que fue aprobada mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Sin embargo, la FEH actualmente disponible en EsSalud y en el mercado peruano incluye en su composición la presencia de probióticos, los cuales, según informan los especialistas, aumentan el riesgo de infección, por lo que solicitan el uso de una FEH con TCM sin la presencia de probióticos. Algunas de las fórmulas que tienen estas características (FEH con TCM sin probióticos) en el mercado internacional incluyen a Nutrilón Pepti Junior®, Alfaré®, Blemil plus 2 Arroz Hidrolizado®, entre otros.

En Perú, no se identificó FEH con TCM y sin probióticos con registro sanitario vigente. Sin embargo, existe un registro vencido para FEH con TCM y sin probióticos otorgado por la Dirección General de Salud Ambiental e Inocuidad Alimentaria (DIGESA) bajo la denominación de “Nutrilon Pepti Junior” en polvo para solución oral. A la fecha del presente dictamen, la FEH con TCM y sin probióticos no forma 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 de costos estimados del producto.

Tabla 2. Registro sanitario y costo de fórmulas nutricionales extensamente hidrolizadas con triglicéridos de cadena media, con y sin probióticos

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (S/)
Nutrilon Pepti Junior (FEH con TCM sin probióticos)	I1000913E/NAK SSA	KASDORF S.A	Lata de 400 g	68.61 [¶]
Nutramigen Premium LGG [¶] (FEH con TCM con probióticos)	I1001122E/NAR BHA	RB HEALTH PERU S.R.L.	Lata de 357 g	57.12 ^a

[¶] Fórmula con probióticos actualmente disponible en EsSalud

[¶] Precio reportado en el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016

^a Precio consultado en el sistema SAP de EsSalud (24 setiembre 2024)

Registro sanitario extraído de la página web de “Consulta de Registros Sanitarios de Alimentos”: (fecha de consulta: 06 setiembre de 2024). https://consultas-digesa.minsa.gob.pe/ConsultaWebRS/Consultas/Consulta_Registro_Sanitario.aspx? ga=2.243606471.37825162.1727070025-2058712510.1711262468.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de la FEH con TCM y sin probióticos en pacientes pediátricos con SIC y/o falla intestinal.

III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de FEH con TCM y sin probióticos en pacientes pediátricos con SIC y/o falla intestinal. 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 pertenecientes 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), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), *European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN), *American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* (ASPEN), *British Association for Parenteral and Enteral Nutrition* (BAPEN), *Institut national d'excellence en santé et en services sociaux* (INESSS), *Austrian Institute for Health Technology Assessment* (AIHTA), *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ), Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *International Database of GRADE Guidelines* (BIGG), Organización Mundial de la Salud (OMS) y *European Medicines Agency* (EMA). 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 para la población objetivo del presente dictamen (pacientes pediátricos con SIC y/o falla intestinal con intolerancia a proteínas intactas y que reciben NP), ETS que brinden recomendaciones, toma de decisión, conclusión o análisis crítico del uso de FEH con TCM y sin probióticos para la población de interés del dictamen y revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que compararan el uso de FEH con TCM y sin probióticos con nutrición parenteral total versus la nutrición parenteral total con FEH que contiene probióticos. Sin embargo, dada la baja frecuencia del SIC y falla intestinal, la escasa información disponible y que no se encontró alguna RS o ECA fase III que respondan a la pregunta PICO, se amplió la selección hacia ECA fase II o estudios observacionales que evaluaran pacientes con SIC y/o falla intestinal que recibieran: i) FEH con TCM y con/sin probióticos junto con NP o ii) probióticos con NPT con/sin nutrición enteral concomitante.

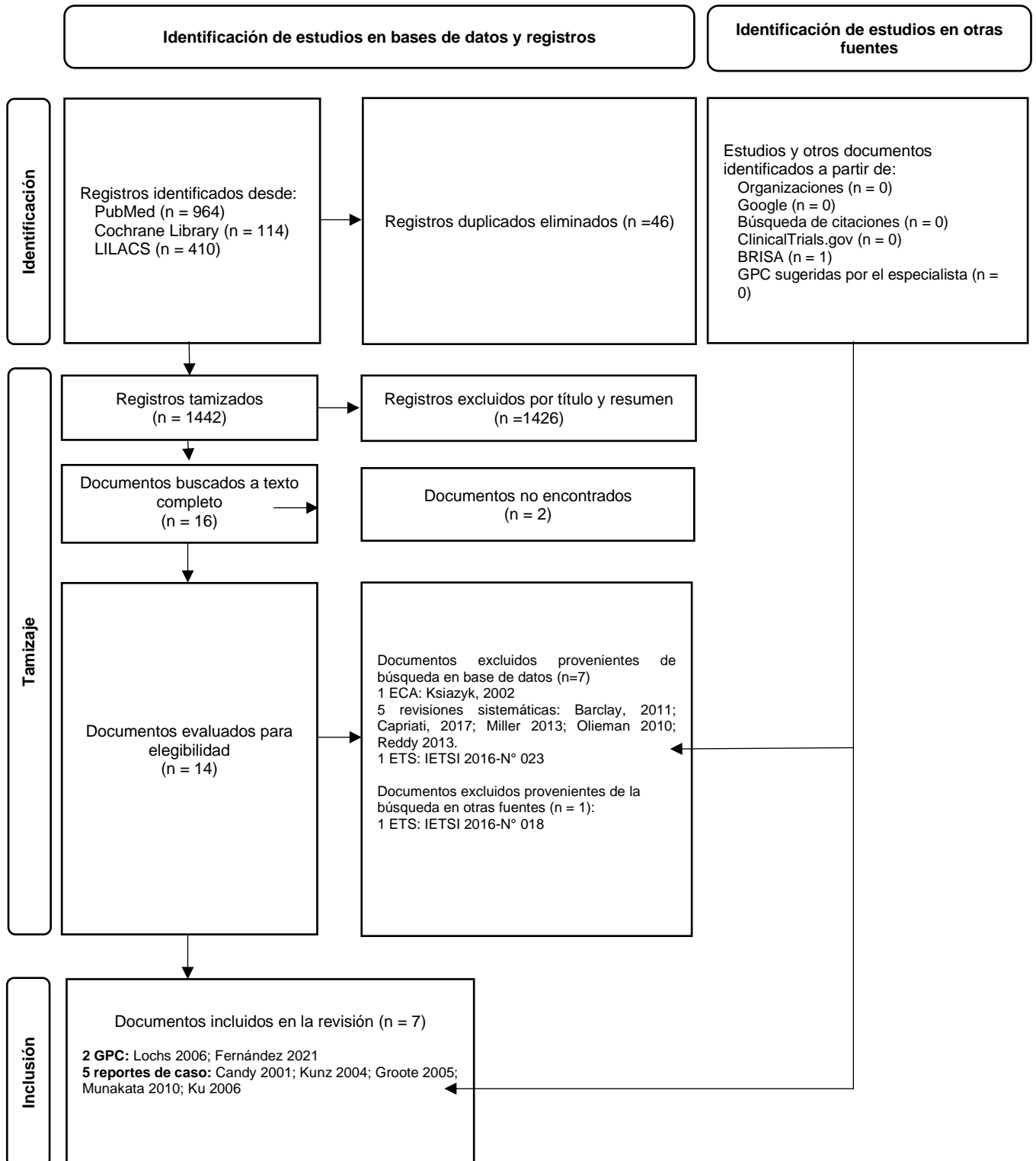
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La

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 Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario. Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

IV. RESULTADOS

Figura 1: Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma 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 incluyó dos GPC y cinco reportes de caso. No se identificaron ECA, RS o ETS, que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de ESPEN 2006 se dirige a pacientes con enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa y SIC (Lochs et al., 2006). La GPC señala que en pacientes con SIC no se requiere una composición específica de nutrientes en las fórmulas enterales (grado de recomendación C y nivel de evidencia IV¹). Para sustentar esta afirmación la GPC utiliza seis referencias (Cosnes et al., 1985; Jeppesen and Mortensen 2000; Messing et al., 1991; Nordgaard, Hansen, and Mortensen 1994; Ovesen, Chu, and Howard 1983; Woolf et al., 1987), todas ellas provenientes de estudios con pacientes adultos con SIC. Además, las referencias utilizadas no abordan específicamente el uso de FEH, de la fuente de lípidos en proporción de TCM y triglicéridos de cadena larga (TCL), sino que se enfocan en la evaluación del porcentaje de absorción de energía y/o de macronutrientes en pacientes adultos con SIC y que presentan manejo ambulatorio (Jeppesen and Mortensen 2000; Woolf et al., 1987), que reciben nutrición oral con alimentos intactos (Cosnes et al. 1985; Jeppesen and Mortensen 2000; Messing et al. 1991; Nordgaard, Hansen, and Mortensen 1994; Ovesen, Chu, and Howard 1983; Woolf et al., 1987) y que podían o no requerir de NP (Jeppesen and Mortensen 2000; Messing et al., 1991; Woolf et al., 1987). Estas características descritas no corresponden a la población de interés del presente dictamen. Además, la GPC no analizan el uso de probióticos en pacientes con SIC y/o falla intestinal.

Cabe señalar que, aunque la recomendación que brinda la GPC para pacientes con SIC no especifica el rango de edad a la cual se dirige, los estudios incluidos para respaldar la recomendación solo consideran población adulta. Asimismo, los estudios utilizados como sustento en la GPC evalúan desenlaces tales como el porcentaje de absorción de energía y nutrientes que no son desenlaces finales como el destete de la NP o el estado nutricional, mismos que se priorizaron para el presente dictamen; y los estudios de soporte de la GPC no reportaron el uso de fórmulas nutricionales sino que modificaron la composición de la ingesta con alimentos consumidos por vía oral, lo que dista de la intervención de interés para el presente dictamen y refleja la menor severidad de los pacientes estudiados. Respecto a la calidad metodológica, destacan las siguientes limitaciones de la GPC: i) Si bien la GPC provee información sobre el proceso de búsqueda de literatura para el desarrollo de las recomendaciones, no provee un detalle de las estrategias de búsqueda utilizadas. Asimismo, no se presenta la estructura de la pregunta PICO para cada recomendación; ii) los estudios incluidos para sustentar la recomendación incluyeron tanto estudios observacionales como estudios con diseño experimental, aunque estos últimos no siempre fueron aleatorizados y cegados. Además, destaca la variabilidad de los objetivos y desenlaces analizados entre estudios

¹ La GPC usa la metodología SIGN para la gradación de evidencia. El grado de recomendación C emerge de un nivel de evidencia IV que corresponde a opiniones de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas

tales como el porcentaje de absorción de nutrientes a partir de diferentes composiciones de nutrientes de la dieta, el nivel mínimo de función intestinal para evitar la nutrición enteral, el efecto de la hiperalimentación para compensar la malabsorción y la diferencia entre el aporte de energía proveniente de lípidos o de grasas en la absorción total de calorías; iii) el tamaño de las muestras de los estudios fue reducida lo que limita la extrapolación de los resultados; iv) finalmente, la GPC considera un grado de recomendación C con nivel de evidencia IV que según detallan se basa en la opinión de expertos y/o experiencia clínica de autoridades respetadas. Sin embargo, el cuerpo de evidencia utilizado (estudios de diseño experimental y observacional) no corresponde a la categoría de opinión de expertos, pero sí a la de evidencia de baja calidad metodológica y que provee información indirecta sobre la recomendación que realizan. Por lo tanto, se debe tomar con cautela dicha recomendación ya que la misma no sería aplicable para la población de interés evaluada en el presente dictamen.

La GPC de Fernández et al., 2021 se dirige a población pediátrica con falla intestinal secundario a SIC (Fernández et al., 2021). Respecto al uso de fórmulas, la GPC indica que cuando la primera opción (leche humana) no está disponible, no existe consenso respecto al tipo de fórmula a utilizar, que las fórmulas poliméricas favorecerían la adaptación intestinal y que las fórmulas extensamente hidrolizadas y con TCM favorecerían la absorción en etapas tempranas (recomendación con consenso fuerte de expertos²). La GPC utiliza tres estudios retrospectivos para sustentar su recomendación (Giraldo Villa et al., 2015; Norsa et al., 2019; Spencer et al., 2005). Sin embargo, ninguno de estos estudios presenta una comparación directa entre diferentes fórmulas enterales y desenlaces asociados. De forma específica, un estudio analizó el tiempo de destete de NPT y mortalidad entre aquellos que recibieron trasplante intestinal y aquellos que se mantuvieron con NPT en 36 pacientes pediátricos con SIC. Aunque se reportó que los pacientes usaban de forma concomitante al NPT fórmulas hidrolizadas y con TCM, no se presentó una comparación ni datos para comparar los desenlaces según fórmula (Norsa et al., 2019). El segundo estudio referenciado por la GPC realizó un análisis retrospectivo de pacientes pediátricos con SIC para identificar factores predictores de destete de NPT. Sin embargo, este no evaluó dentro de las variables consideradas en el modelo explicativo, la nutrición enteral o composición de fórmulas enterales (Spencer et al., 2005). Finalmente, el tercer estudio que usa la GPC corresponde a la descripción del manejo multidisciplinario de los pacientes pediátricos con falla intestinal atendidos en un hospital colombiano durante diciembre 2005 a diciembre 2013. Aunque se informó que el 64.5% de los pacientes fueron tratados con fórmula a base de aminoácidos libres con TCM (35%), y que 16.1% recibió FEH de proteína de suero de leche, no brinda información para poder estimar si hubo diferencias entre recibir una u otra fórmula. Adicionalmente, remarcan que aunque no existe consenso en la fórmula enteral a utilizar, su protocolo institucional establece el uso de la leche humana o FEH como primera opción y que ante la intolerancia de estas, utilizan fórmulas a base de

² Se siguió la metodología Delphi y los fundamentos científicos para las recomendaciones se basaron en búsqueda bibliográfica en Pubmed y Scielo. El consenso fuerte se describió como un nivel de acuerdo > 80% y una tasa de abstención < 5%.

aminoácidos libres (Giraldo Villa et al., 2015). Destaca que la GPC señala como parte del texto explicativo de su recomendación que la práctica clínica de la alimentación en estos pacientes se basa más en la experiencia que en la evidencia.

Respecto al uso de probióticos en pacientes pediátricos con SIC, la GPC indica que no se dispone de evidencia suficiente para recomendar su uso para prevenir o tratar el sobrecrecimiento intestinal bacteriano (consenso de expertos fuerte). Para sustentar la recomendación, la GPC utiliza cuatro estudios entre los que se encuentran tres estudios observacionales (De Groote et al., 2005; Joly et al., 2010; Kunz, Noel, and Fairchok 2004) y una posición de expertos (Hojsak et al., 2018). Respecto a los estudios observacionales, uno de ellos se enfocó en describir la composición de la microbiota en pacientes adultos con SIC y en controles sanos (Joly et al., 2010), destacando que en aquellos con SIC existe una alta prevalencia de *Lactobacillus*. No se evaluó el efecto de suplementación con probióticos en la composición de la microbiota. Los otros dos estudios observacionales fueron reportes de caso en pacientes pediátricos con SIC que recibían NP como único aporte de energía y nutrientes (no recibían fórmula enteral alguna) y que recibieron suplementación con probióticos (*Lactobacillus* GG) tras lo cual desarrollaron bacteriemia confirmada por cultivo de sangre (De Groote et al., 2005; Kunz, Noel, and Fairchok 2004). Finalmente, el consenso de expertos referenciado por la GPC se basó en una revisión de literatura desarrollada por la asociación europea de pediatría en el 2017, a partir de la cual señalan que, aunque el perfil de seguridad de probióticos en población pediátrica se considera seguro, se debe tener especial consideración en poblaciones vulnerables tales como aquellos pacientes con uso de catéter venoso central y SIC debido a reportes de sepsis en estos pacientes (particularmente con las cepas del género *Lactobacillus*). Además, señalan que existe alta variabilidad en las formas de presentación de productos con probióticos (múltiples cepas o monocepas, añadidos o no a alimentos y suplementos) y falta de control de su calidad, lo que reafirmaría la cautela en su uso en estas poblaciones de mayor riesgo (Hojsak et al., 2018). Es importante señalar que la recomendación de la GPC respecto al uso de probióticos es abordada como una intervención independiente de la composición de las fórmulas enterales, es decir como un añadido extra a la formulación de la nutrición enteral.

En el análisis de la calidad metodológica de la GPC, se destacan las siguientes limitaciones: i) la declaración de la metodología utilizada por la GPC para la recopilación de estudios científicos se limita a informar que se realizó búsqueda bibliográfica en PubMed y Scielo sin proveer información sobre los términos de búsqueda, campos de búsqueda, uso de filtros, tipos de estudio a incluir, entre otros aspectos relevantes que pueden modificar los registros disponibles para la evaluación; ii) la GPC basa sus recomendaciones en un consenso de expertos con el uso de la metodología Delphi, sin embargo, únicamente presenta el nivel de consenso de cada recomendación sin definir la gradación de evidencia; iii) los estudios incluidos para sustentar la recomendación sobre el uso de fórmulas nutricionales proviene de estudios con diseños observacionales que no comparan el uso de diferentes fórmulas nutricionales en

composición o grado de hidrólisis y que se limitan a describir que en pacientes pediátricos con SIC se hace uso de fórmulas hidrolizadas con TCM o fórmulas a base de aminoácidos con TCM. Aunque uno de los estudios citados por la GPC señala explícitamente que no existe consenso en el uso de fórmulas enterales a usar en pacientes pediátricos con SIC, los otros dos estudios no presentan información que permita alcanzar esta conclusión y tuvieron un objetivo distinto al de comparar el uso de diferentes fórmulas en esta población. Además, la afirmación de la GPC sobre el potencial de las FEH y con TCM para favorecer la absorción en etapas tempranas solo puede deducirse de la referencia que reporta el manejo institucional de pacientes pediátricos con SIC, donde se señala que su protocolo de tratamiento tiene como primera opción la leche materna o las FEH. Sin embargo, en el caso de las FEH no se hace referencia a la presencia de TCM; iv) la recomendación de la GPC sobre el uso de probióticos en población pediátrica con SIC proviene de estudios observacionales que en su mayoría sugieren que el uso de probióticos en esta población puede presentar desenlaces adversos como la infección bacteriana; sin embargo, debido al diseño utilizado en estos estudios (observacionales sin comparador), no es posible aseverar un daño asociado.

Los estudios observacionales incluidos en el presente dictamen comprenden cinco reportes de caso (Candy et al., 2001; De Groote et al., 2005; Ku, Lau, and Huen 2006; Kunz, Noel, and Fairchok 2004; Munakata et al., 2010), de los cuales uno informó beneficio asociado (Candy et al., 2001), mientras que los otros cuatro reportaron eventos adversos (De Groote et al., 2005; Ku, Lau, and Huen 2006; Kunz, Noel, and Fairchok 2004; Munakata et al., 2010). De los cuatro reportes que reportaron eventos adversos, los estudios de Kunz et al., 2004 y De Groote et al., 2005 informaron bacteriemia asociada al uso de probióticos, mientras que los estudios de Munakata et al., 2010 y Ku et al., 2006 informaron de D-lacto acidosis.

El estudio de Candy et al., 2001 es un reporte de caso de un neonato que desarrolló SIC secundario a cirugía por enterocolitis necrotizante. El paciente recibió NP y FEH (a base de hidrolizado de caseína). A los 11 meses se realizó cambio de FEH a fórmula a base de aminoácidos para reducir el flujo fecal, que resultó en destete de NP. Sin embargo, se consideró que el paciente no respondió satisfactoriamente al uso de FEH debido a que presentaba un bajo valor de excreción urinario de sodio a alteración de la microbiota, por lo que se inició con terapia con probióticos (*Lactobacillus casei*) a los 12 meses de vida. Tras el uso de probióticos el flujo fecal disminuyó y mejoró el balance de sodio por lo que se retiró el catéter venoso central de NP (Candy et al., 2001).

El estudio de Kunz et al., 2004 reporta el caso de dos pacientes con SIC. El primer paciente era un recién nacido varón, nacido a las 36 semanas de gestación, con SIC secundario a atresia intestinal congénita y dependiente de NP (no recibía fórmula enteral). Al día 95 de vida se inició tratamiento con probiótico *Lactobacillus* GG (no se especificó el motivo del tratamiento con probiótico). Al día 23 de la terapia probiótica desarrolló fiebre, diarrea y síntomas de sepsis. Tras obtención de cultivo de sangre se

encontró crecimiento de especies de lactobacillus, por lo que se discontinuó el tratamiento y se inició terapia antibiótica. El segundo caso fue un varón nacido a las 34 semanas de gestación con SIC por resección intestinal secundaria a gastrosquisis. Era dependiente de NPT por lo que se inició terapia probiótica con *Lactobacillus* GG con la intención de prevenir el sobre crecimiento bacteriano intestinal asociado. Aunque se reportó que toleró bien la preparación, desarrolló elevación de temperatura, taquicardia y eventos apneicos. Tras la obtención de cultivos se encontró crecimiento de especies de lactobacillus, por lo que se discontinuó el tratamiento y se inició terapia antibiótica (Kunz, Noel, and Fairchok 2004).

El estudio de De Groote et al., 2005 reportó el caso de un varón de 11 meses que tenía como antecedente el ser prematuro nacido a las 26 semanas de gestación que había cursado con enterocolitis necrotizante y presentaba SIC debido a resección de aproximadamente el 80% del intestino delgado. Además, el paciente era dependiente de NP. El motivo del reporte de caso fue la presencia de fiebre e hipoxia, razón por la que se realizó cultivo de sangre que evidenció crecimiento de *Lactobacillus* y *Candida albicans*. La bacteriemia desarrollada fue asociada al uso de probiótico (*Lactobacillus* GG) que se estuvo administrando cinco semanas previas a la bacteriemia para tratamiento de diarrea relacionada a rotavirus (De Groote et al., 2005).

El reporte de caso de Munaka et al., 2010 presentó el caso de una niña de cinco años con SIC secundario a atresia intestinal. Había recibido NPT hasta los tres años, momento en el que inició la alimentación enteral. Sin embargo, desarrolló diarrea acuosa por lo que fue tratada con loperamida, albúmina tanato y *Bifidobacterium*. A los 4 años debido a que presentó pirexia, discontinuaron el tratamiento con *Bifidobacterium* y lo cambiaron a un probiótico con múltiples cepas (Lactomin®). Tras la administración de este último probiótico la paciente desarrolló ataxia, por lo que se sospechó de D-lacto acidosis y se suspendió el Lactomin® con lo que la acidosis se resolvió (Munakata et al. 2010).

El reporte de caso de Ku et al., 2006 informó del caso de un paciente con historia de SIC secundario a resección intestinal, realizada tras recibir quimioterapia por neuroblastoma adrenal a los tres años de edad. A partir de los cinco años desarrolló múltiples episodios de D-lacto acidosis. Tras el desarrollo de SIC (a los 3 años), inicialmente fue manejado con NPT a la que se incorporó fórmula a base de aminoácidos y progresó hasta que pudo tolerar la dieta oral. Sin embargo, aproximadamente un año después se tuvo que reiniciar la NPT. El paciente recibió el tratamiento con probiótico con *Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis* mientras recibía NPT, fórmula a base de aminoácidos y dieta con proteínas intactas. El probiótico se administró con la intención de reducir la diarrea que experimentaba. Aproximadamente un año después el paciente desarrolló D-lacto acidosis que se repitió en varias ocasiones tras los siguientes tres años incluso tras diferentes regímenes antibióticos para prevenir su aparición. La causa de la D-lacto acidosis no se identificó sino hasta cuatro años después del primer episodio de D-lacto acidosis que se asoció al consumo de

probióticos en una fórmula pediátrica que el paciente había estado consumiendo y que contenía las mismas cepas probióticas que usaba durante el primer episodio de D-lacto acidosis (*Lactobacillus acidophilus* y *Bifidobacterium infantis*) (Ku, Lau, and Huen 2006).

El análisis de la calidad metodológica de los estudios de reporte de caso presentó las siguientes limitaciones: i) el número total de pacientes reportados (n=6) es reducido, lo que limita el análisis de evidencia a pocos casos puntuales; ii) el diseño de los estudios impide realizar comparaciones debido a que todos los casos reportados presentan pacientes que o bien progresaban en la severidad de enfermedad por lo que se requería progresar en el tratamiento nutricional con una fórmula diferenciada en composición o pacientes que eran dependientes absolutos de la NP y que por tanto no recibían aporte enteral con fórmula alguna; iii) así mismo, el diseño de los estudios impide que se pueda atribuir tanto el beneficio (n=1) como los eventos adversos (n=5) en los pacientes. Además, existe heterogeneidad entre los probióticos utilizados en los diferentes casos por lo que no se puede atribuir el potencial de beneficio o daño a alguna cepa en particular.

Es relevante considerar que la población a la que se dirige la evaluación del presente dictamen es muy reducida, dado que tanto el SIC como la falla intestinal son condiciones poco frecuentes con prevalencia de entre el 0.02% y el 0.1% de nacidos a nivel mundial (UptoDate 2024). Debido a esta baja prevalencia, es esperable la escasez o ausencia de evidencia procedente de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) que evalúen la eficacia y seguridad de la tecnología de interés. Además, dado que el presente dictamen tuvo como interés una fórmula nutricional con hidrólisis extensa de proteínas, presencia de TCM y ausencia de probióticos que se comparara con fórmula extensamente hidroliza, pero sin probióticos, la evidencia disponible es aún más escasa. Por esta razón, se optó por ampliar los criterios de selección y se incluyeron estudios observacionales que evaluaran la población objetivo, los cuales recibieron la intervención y/o el comparador de interés.

Adicionalmente, debido al interés en la seguridad del uso de probióticos, se complementó lo anterior con una búsqueda de evidencia adicional para evaluar la seguridad de estos (Tabla suplementaria 4). No obstante, tampoco se identificaron estudios distintos a los ya identificados en la búsqueda sistemática. Los estudios observacionales identificados, a pesar de las limitaciones metodológicas inherentes a su diseño, ofrecen información sobre la seguridad del uso de probióticos en pacientes con SIC. Aunque los estudios no permiten concluir sobre la seguridad de los probióticos en pacientes con SIC y/o falla intestinal, sugieren que en pacientes con mayor riesgo a infecciones (como por ejemplo aquellos con catéter venoso central) el uso de probióticos podría llevar a desarrollar bacteriemia u otras complicaciones relacionadas. Es importante además considerar que el contexto sobre la regulación de productos comerciales con probióticos muestra un panorama incierto sobre la calidad de estos debido a la variedad de formas de presentación (múltiples cepas o mono cepas, añadidos o no a alimentos y suplementos), inconsistencia en el etiquetado de productos,

frecuente clasificación inadecuada de las cepas y contaminación ocasional con patógenos (Hojsak et al., 2018).

El manejo actual en EsSalud de pacientes con SIC y/o falla intestinal que no toleran proteínas intactas es con fórmulas extensamente hidrolizadas (dictamen IETSI 2016 N°23). Sin embargo, debido a que la fórmula actualmente disponible contiene probióticos en forma de la cepa *Lactobacillus* GG los especialistas consideran que el uso de esta fórmula representa un problema de seguridad para la población objetivo, sobre todo porque el uso de catéter venoso central (característica de la población objetivo) representa un mayor riesgo de infecciones (Hefter et al., 2023; Mayer et al., 2023). En este aspecto, se encontró reportes de caso que sugieren que la presencia de probióticos se relaciona con el desarrollo de bacteriemia y D-lacto acidosis cuando se administran a pacientes pediátricos con SCI y/o falla intestinal que se encuentran con catéter venoso central. Destaca además que los reportes en los que se informó de bacteriemia asociada, la cepa administrada fue *Lactobacillus* GG (De Groote et al., 2005; Kunz, Noel, and Fairchok 2004). Esta cepa es la misma que se encuentra en la fórmula actualmente disponible en EsSalud y que es motivo de preocupación de los especialistas. Además, aunque no existe consenso sobre el riesgo de administrar probióticos en esta población, se ha reportado que en pacientes pediátricos con SIC existe un incremento de la permeabilidad intestinal (Merras-Salmio and Pakarinen 2022). Esta situación se agravaría con el uso prolongado de la nutrición parenteral que se acompaña de sobrecrecimiento bacteriano intestinal (Caporilli et al., 2023). Estos dos escenarios, esto es, permeabilidad intestinal aumentada junto con un sobrecrecimiento bacteriano, promoverían el desarrollo de traslocación bacteriana (Caporilli et al., 2023) con los subsecuentes episodios de bacteriemia.

Por otro lado, si bien una de las GPC analizadas considera la presencia de TCM en las fórmulas enterales extensamente hidrolizadas como una estrategia para mejorar la absorción, no se presenta una recomendación de la distribución porcentual de TCM y además dentro de las referencias que utiliza se destaca la falta de consenso sobre estos valores de distribución (Fernández et al., 2021).

Adicionalmente, es importante considerar la plausibilidad biológica. Aunque no existe un consenso sobre el grado de complejidad estructural (polimérico, hidrolizado, a base de aminoácidos) ni de la fuente y proporción de nutrientes (TCM versus TCL) de la fórmula enteral en pacientes pediátricos con SIC y/o falla intestinal, existe plausibilidad biológica para priorizar FEH antes que fórmulas a base de aminoácidos cuando se busca promover adaptación intestinal debido a que una mayor complejidad estructural se considera que genera mayor estímulo a los enterocitos para su adaptación (UptoDate 2024), aunque los mecanismos no se han descrito. De la misma forma, la presencia de TCM favorecería la absorción de lípidos y provisión de energía por lo que se plantea que contribuiría a preservar el estado nutricional particularmente en estados de pérdida de la superficie intestinal de absorción (Gracey, Burke, and Anderson 1970; Olieman and Kastelijjn 2020). Sin embargo, no existe evidencia que permita determinar el valor

porcentual que deben representar los TCM del total de lípidos, por lo que no es posible establecer un umbral mínimo de TCM en las fórmulas nutricionales para la población de interés.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) Dado que el SIC y/o falla intestinal son condiciones infrecuentes, la población pediátrica con intolerancia proteínas intactas y que puede recibir nutrición enteral (población objetivo) sería aún menor; ii) el objetivo del tratamiento para estos pacientes es promover la adaptación intestinal y lograr la independencia de la NP; iii) si bien la población objetivo puede recibir fórmulas extensamente hidrolizadas según lo aprobado en dictamen previo (N.º 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016), actualmente en EsSalud la fórmula disponible contiene probióticos, razón por la que los especialistas la consideran no segura en estos pacientes que usan catéter venoso central; iv) las dos GPC analizadas señalan que no existe evidencia ni consenso sobre la modificación de la composición de las fórmulas enterales para la población objetivo de este dictamen; v) la evidencia de los estudios observacionales no permite concluir sobre la seguridad del uso de probióticos pero sugiere que en pacientes con catéter venoso central, existe la posibilidad de desarrollar bacteriemia por lactobacillus debido al uso de del suplemento con probióticos que contienen lactobacillus; vi) actualmente la regulación de productos comerciales de probióticos no garantiza la calidad de estos, lo que respalda la falta de claridad sobre su seguridad y sugiere cautela en poblaciones susceptibles como la objetivo de este dictamen; vii) existe plausibilidad biológica que sugiere que en población pediátrica con SIC y/o falla intestinal habría un mayor riesgo de desarrollar bacteriemia por uso de probióticos. Esto se sustenta sobre la base de la coexistencia de un incremento en la permeabilidad intestinal subyacente a SIC y/o falla intestinal, junto con el sobrecrecimiento bacteriano intestinal secundario a un tiempo prolongado de nutrición parenteral. Ambos factores promoverían la traslocación bacteriana y con ello el desarrollo de bacteriemia; viii) asimismo, existe plausibilidad biológica para el uso de fórmulas extensamente hidrolizadas debido a que tienen potencial de estimular el proceso de adaptación intestinal. Sin embargo, no se ha encontrado estudios que sustenten teóricamente la presencia de TCM en una proporción determinada por lo que no se puede sugerir en este dictamen la composición ideal mínima de TCM en estas fórmulas.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de la fórmula extensamente hidrolizada con TCM sin probióticos en pacientes pediátricos síndrome de intestino corto y/o falla intestinal, 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 un año 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

- Candy, David, Lucy Densham, Liliás Lamont, Marjorie Greig, Jonathan Lewis, Heidi Bennett, and Mervyn Griffiths. 2001. "Effect of Administration of *Lactobacillus casei* Shirota on Sodium Balance in an Infant with Short Bowel Syndrome." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 32: 506-8. <https://doi.org/10.1097/00005176-200104000-00027>.
- Caporilli, C., G. Gianni, F. Grassi, and S. Esposito. 2023. "An Overview of Short-Bowel Syndrome in Pediatric Patients: Focus on Clinical Management and Prevention of Complications." *Nutrients* 15 (10). <https://doi.org/10.3390/nu15102341>.
- Cosnes, J., J. P. Gendre, D. Evard, and Y. Le Quintrec. 1985. "Compensatory enteral hyperalimentation for management of patients with severe short bowel syndrome." *The American Journal of Clinical Nutrition* 41 (5): 1002-1009. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ajcn/41.5.1002>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523348597>.
- De Groote, Mary Ann, Daniel N. Frank, Elaine Dowell, Mary P. Glode, and Norman R. Pace. 2005. "LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG BACTEREMIA ASSOCIATED WITH PROBIOTIC USE IN A CHILD WITH SHORT GUT SYNDROME." *The Pediatric Infectious Disease Journal* 24 (3). https://journals.lww.com/pidj/fulltext/2005/03000/lactobacillus_rhamnosus_gg_bacteremia_associated.22.aspx.
- Fernández, A. , V Desantadina, M Balacco, V. Busoni, A. Cabral, S. Cosentino, A. Dalieri, C. Dlugozewski, M. Fabeiro, H. Fain, A Hassan, I. Martínez, Martínez. S., C. Saure, P. Sosa, I. Strasnoy, C. Rumbo, and R. Vagni. 2021. "Guía clínica para el manejo de la falla intestinal secundaria a síndrome de intestino corto en pediatría. ." *Arch Argent Pediatr* 119 (5): e441-e472.
- Giraldo Villa, Adriana, María Isabel Martínez Volkmar, Andrés Felipe Valencia Quintero, Diana Catalina Montoya Delgado, Catherine Henao Roldan, Patricia Ruiz Navas, Fanny García Loboguerrero, and Mónica María Contreras Ramírez. 2015. "Falla intestinal en el paciente pediátrico: experiencia y manejo por un grupo multidisciplinario." *Nutrición Hospitalaria* 32: 2650-2657. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112015001200039&nrm=iso.
- Gracey, M., V. Burke, and C. M. Anderson. 1970. "Medium chain triglycerides in paediatric practice." *Arch Dis Child* 45 (242): 445-52. <https://doi.org/10.1136/ad.45.242.445>.
- Hefter, Yosefa, Lauren Powell, Christine E. Tabulov, Eleanor D. Sadler, Joseph Campos, and Benjamin Hanisch. 2023. "An 11-Year Review of *Lactobacillus* Bacteremia at a Pediatric Tertiary Care Center." *Hospital Pediatrics* 13 (6): e140-e143. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2022-006892>. <https://doi.org/10.1542/hpeds.2022-006892>.
- Hojsak, Iva, Valentina Fabiano, Tudor Lucian Pop, Olivier Goulet, Gian Vincenzo Zuccotti, Fugen Cullu Çokuğraş, Massimo Pettoello-Mantovani, and Sanja Kolaček. 2018. "Guidance on the use of probiotics in clinical practice in children with selected clinical conditions and in specific vulnerable groups." *Acta Paediatrica* 107 (6): 927-937. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/apa.14270>. <https://doi.org/10.1111/apa.14270>.
- Jeppesen, P. B., and P. B. Mortensen. 2000. "Intestinal failure defined by measurements of intestinal energy and wet weight absorption." *Gut* 46 (5): 701. <https://doi.org/10.1136/gut.46.5.701>. <http://gut.bmj.com/content/46/5/701.abstract>.

- Joly, Francisca, Camille Mayeur, Aurélia Bruneau, Marie-Louise Noordine, Thierry Meylheuc, Philippe Langella, Bernard Messing, Pierre-Henri Duée, Claire Cherbuy, and Muriel Thomas. 2010. "Drastic changes in fecal and mucosa-associated microbiota in adult patients with short bowel syndrome." *Biochimie* 92 (7): 753-761.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.biochi.2010.02.015>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0300908410000593>.
- Keller, Jutta, Heidi Panter, and Peter Layer. 2004. "Management of the short bowel syndrome after extensive small bowel resection." *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 18 (5): 977-992.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bpg.2004.05.002>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1521691804000605>.
- Ku, W. H., D. C. Y. Lau, and K. F. Huen. 2006. "Probiotics Provoked D-lactic Acidosis in Short Bowel Syndrome: Case Report and Literature Review." *Hong Kong Journal of Paediatrics* 11.
- Kunz, Anjali, James Noel, and Mary Fairchok. 2004. "Two Cases of Lactobacillus Bacteremia During Probiotic Treatment of Short Gut Syndrome." *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 38: 457-8.
<https://doi.org/10.1097/00005176-200404000-00017>.
- Lochs, H., C. Dejong, F. Hammarqvist, X. Hebuterne, M. Leon-Sanz, T. Schütz, W. van Gemert, A. van Gossum, L. Valentini, H. Lübke, S. Bischoff, N. Engelmann, and P. Thul. 2006. "ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Gastroenterology." *Clinical Nutrition* 25 (2): 260-274.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.007>.
<https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.01.007>.
- Mayer, Scott, Colin Bonhag, Patrick Jenkins, Brendon Cornett, Paula Watts, and Dmitriy Scherbak. 2023. "Probiotic-Associated Central Venous Catheter Bloodstream Infections Lead to Increased Mortality in the ICU*." *Critical Care Medicine* 51 (11).
https://journals.lww.com/ccmjournal/fulltext/2023/11000/probiotic_associated_central_venous_catheter.3.aspx.
- Merras-Salmio, Laura, and Mikko P. Pakarinen. 2022. "Infection Prevention and Management in Pediatric Short Bowel Syndrome." *Frontiers in Pediatrics* 10.
<https://www.frontiersin.org/journals/pediatrics/articles/10.3389/fped.2022.864397>.
- Messing, Bernard, François Pigot, Monique Rongier, Marie Christine Morin, Urbain Ndeïndoum, and Jean Claude Rambaud. 1991. "Intestinal absorption of free oral hyperalimentation in the very short bowel syndrome." *Gastroenterology* 100 (6): 1502-1508. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0016-5085\(91\)90645-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0016-5085(91)90645-2).
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0016508591906452>.
- Modi, Biren P., David P. Galloway, Kathleen Gura, Anita Nucci, Steven Plogsted, Alyssa Tucker, and Paul W. Wales. 2022. "ASPEN definitions in pediatric intestinal failure." *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 46 (1): 42-59.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jpen.2232>.
<https://doi.org/10.1002/jpen.2232>.
- Munakata, Shun, Chikako Arakawa, Ryutaro Kohira, Yukihiro Fujita, Tatsuo Fuchigami, and Hideo Mugishima. 2010. "A case of D-lactic acid encephalopathy associated with use of probiotics." *Brain and Development* 32 (8): 691-694.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.09.024>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0387760409002873>.

- Nordgaard, I., B. S. Hansen, and P. B. Mortensen. 1994. "Colon as a digestive organ in patients with short bowel." *The Lancet* 343 (8894): 373-376. [https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)91220-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)91220-3). <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673694912203>.
- Norsa, Lorenzo, Solene Artru, Cecile Lambe, Cecile Talbotec, Benedicte Pigneur, Frank Ruemmele, Virginie Colomb, Carmen Capito, Christophe Chardot, Florence Lacaille, and Olivier Goulet. 2019. "Long term outcomes of intestinal rehabilitation in children with neonatal very short bowel syndrome: Parenteral nutrition or intestinal transplantation." *Clinical Nutrition* 38 (2): 926-933. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.004>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0261561418300670>.
- Olieman, Joanne, and Wendy Kastelijm. 2020. Nutritional Feeding Strategies in Pediatric Intestinal Failure. *Nutrients* 12 (1). <https://doi.org/10.3390/nu12010177>.
- Ovesen, L., R. Chu, and L. Howard. 1983. "The influence of dietary fat on jejunostomy output in patients with severe short bowel syndrome." *The American Journal of Clinical Nutrition* 38 (2): 270-277. <https://doi.org/https://doi.org/10.1093/ajcn/38.2.270>. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0002916523242392>.
- Spencer, Ariel U., Andreea Neaga, Brady West, Jared Safran, Pamela Brown, Imad Btaiche, Barbara Kuzma-O'Reilly, and Daniel H. Teitelbaum. 2005. "Pediatric Short Bowel Syndrome: Redefining Predictors of Success." *Annals of Surgery* 242 (3). https://journals.lww.com/annalsofsurgery/fulltext/2005/09000/pediatric_short_bowel_syndrome_redefining.11.aspx.
- Squires, Robert H., Christopher Duggan, Daniel H. Teitelbaum, Paul W. Wales, Jane Balint, Robert Venick, Susan Rhee, Debra Sudan, David Mercer, J. Andres Martinez, Beth A. Carter, Jason Soden, Simon Horslen, Jeffrey A. Rudolph, Samuel Kocoshis, Riccardo Superina, Sharon Lawlor, Tamara Haller, Marcia Kurs-Lasky, and Steven H. Belle. 2012. "Natural History of Pediatric Intestinal Failure: Initial Report from the Pediatric Intestinal Failure Consortium." *The Journal of Pediatrics* 161 (4): 723-728.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.062>. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.03.062>.
- UptoDate. 2024. "Management of short bowel syndrome in children."
- Wolf, Graham M., Cindy Miller, Regina Kurian, and Khursheed N. Jeejeebhoy. 1987. "Nutritional absorption in short bowel syndrome." *Digestive Diseases and Sciences* 32 (1): 8-15. <https://doi.org/10.1007/BF01296681>. <https://doi.org/10.1007/BF01296681>.

VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir fórmula extensamente hidrolizada con triglicéridos de cadena media y sin probióticos 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 pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto y/o falla intestinal [¶] que no toleran alimentos con proteínas intactas que reciben nutrición parenteral total.
Grupo etario	Menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 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: <ul style="list-style-type: none"> - Paciente con diagnóstico de síndrome de intestino corto y/o falla intestinal portadores de catéter venoso central - Flujo fecal aumentado (> 30 cc/kg/día) - Paciente que puede recibir nutrición enteral
Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento[§] utilizando el Anexo N°7	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> - 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	<ul style="list-style-type: none"> - Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto.

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

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

¶ Incluye pacientes con hepatopatía asociada a falla intestinal

£ Respuesta clínica: estado nutricional, destete progresivo de nutrición parenteral

**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: 16 de septiembre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 (Short Bowel Syndrome[Mesh] OR Short Bowel[tiab] OR Intestinal Failure[Mesh] OR Intestinal Failure[tiab]) AND ("Medium Triglycerides"[tiab:~1] OR MCT[tiab] OR MCTs[tiab] OR Lacticaseibacillus rhamnosus[Mesh] OR Rhamnosus[tiab] OR Lactobacillus Casei[tiab] OR LCasei[tiab] OR Lactobacillus GG[tiab] OR Culturelle[tiab] OR LGG[tiab] OR Enteral Nutrition[Mesh] OR Enteral Nutrition*[tiab] OR Enteral Feed*[tiab] OR Tube Feed*[tiab] OR Protein Hydrolysates[Mesh] OR Protein Hydrolysat*[tiab])	964

Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 16 de septiembre de 2024	Resultado
Estrategia	#1 MH Short Bowel Syndrome	129
	#2 (Short NEAR/1 Bowel):ti,ab,kw	376
	#3 MH Intestinal Failure	169
	#4 (Intestinal NEAR/1 Failure):ti,ab,kw	193
	#5 #1 OR #2 OR #3 OR #4	730
	#6 (Medium NEAR/1 Triglycerides):ti,ab,kw	7
	#7 MCT:ti,ab,kw	1434
	#8 MCTs:ti,ab,kw	146
	#9 MH Lacticaseibacillus rhamnosus	14
	#10 Rhamnosus:ti,ab,kw	1542
	#11 (Lactobacillus NEAR/1 Casei):ti,ab,kw	722
	#12 LCasei:ti,ab,kw	18
	#13 (Lactobacillus NEAR/1 GG):ti,ab,kw	226
	#14 Culturelle:ti,ab,kw	18
	#15 LGG:ti,ab,kw	439
	#16 MH Enteral Nutrition	193
	#17 (Enteral NEAR/1 Nutrition*):ti,ab,kw	5607
	#18 (Enteral NEAR/1 Feed*):ti,ab,kw	2350
	#19 (Tube NEAR/1 Feed*):ti,ab,kw	1906
	#20 MH Protein Hydrolysates	8
	#21 (Protein NEAR/1 Hydrolysat*):ti,ab,kw	414
	#22 #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	12138
	#23 #5 AND #22	114

Tabla suplementaria 3: Estrategia de búsqueda en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 16 de septiembre de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(mh:(short bowel syndrome) OR (short bowel) OR (intestino corto) OR (intestino curto) OR mh intestinal failure OR (intestinal failure) OR (falla intestinal) OR (falha intestinal)) AND ((medium chain triglycerides) OR (mct) OR mh:(lactobacillus rhamnosus) OR (rhamnosus) OR (lactobacillus casei) OR (lcasei) OR (lactobacillus gg) OR (culturelle) OR (lgg) OR mh:(enteral nutrition) OR (enteral nutrition) OR (nutrición enteral) OR (nutrição enteral) OR (enteral feed*) OR (alimentacion enteral) OR (alimentação enteral) OR (tube feed*) OR mh:(protein hydrolysates) OR (protein hydrolysat*) OR (hidrolizados de proteínas) OR (hidrolisados de proteínas))	410

Tabla suplementaria 4: Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed para seguridad de probióticos

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 26 de septiembre de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Lactobacillus rhamnosus[Mesh] OR Rhamnosus[tiab] OR Lactobacillus Casei[tiab] OR LCasei[tiab] OR Lactobacillus GG[tiab] OR Culturelle[tiab] OR LGG[tiab] OR "Probiotics"[Mesh] OR Probiotic*[tiab]) AND ("Safety"[Mesh] OR Safet*[tiab] OR security[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]))	953