



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 011-DETS-IETSI-2022 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FÓRMULA NUTRICIONAL CON BAJO CONTENIDO LIPÍDICO Y ALTO CONTENIDO DE TRIGLICÉRIDOS DE CADENA MEDIA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON LINFANGIECTASIA INTESTINAL PRIMARIA



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



DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS – DETS

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN – IETSI

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Marzo, 2022



EQUIPO REDACTOR

1. Eric Ricardo Peña Sánchez - gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - sub gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias. IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI - EsSalud.



CONSULTOR EN ASPECTOS CLÍNICOS

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



CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de la fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto contenido de triglicéridos de cadena media para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con linfangiectasia intestinal primaria. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 011-DETS-IETSI-2022. Lima, Perú. 2022.



RESUMEN EJECUTIVO

I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología ad hoc para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Institución de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, se ha elaborado el presente dictamen, el que expone la evaluación de tecnología acerca de la eficacia y seguridad de la fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto contenido de triglicéridos de cadena media (TCM) para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con linfangiectasia intestinal primaria (LIP). Así, el Dr. Marco Morales Acosta, médico especialista en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso, por fuera del petitorio, del producto fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto contenido de TCM.

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión técnica con el Dr. Marco Morales Acosta, médico especialista en pediatría y la Dra. Ana Muñoz Urribarri, médico especialista en gastroenterología pediátrica, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 1. Pregunta PICO validada con los especialistas

Población	Pacientes menores de 18 años edad con linfangiectasia intestinal primaria.
Intervención	Fórmula nutricional con bajo contenido lipídico (25% del requerimiento calórico) y alto contenido de TCM (más de 80% TCM).
Comparador	Nutrición parenteral.
Desenlace	Mortalidad Incidencia de desnutrición (Peso/edad, Peso/Talla, Talla/Edad, IMC/Edad) Incidencia de infecciones Incidencia de linfoma Edema Diarrea Eventos adversos Calidad de vida

II. ASPECTOS GENERALES

La linfangiectasia intestinal primaria (LIP) es una condición causada por una deformidad congénita del sistema linfático del intestino delgado; la cual se caracteriza por la dilatación (local o difusa) de los vasos linfáticos de la mucosa y submucosa del intestino delgado (Suresh et al., 2009; Vignes & Bellanger, 2008; Waldmann et al., 1961). Esta dilatación de vasos linfáticos conduciría a la fuga de la linfa hacia el intestino delgado (enteropatía perdedora de proteínas); ocasionando hipoproteinemia, hipogammaglobulinemia, hipoalbuminemia, linfopenia; los que, a su vez, conducen a edema, pérdida de peso, entre otros (Abramowsky et al., 1989; Vignes & Bellanger, 2008). Aunque también se ha sugerido que el paso de la linfa hacia el lumen del intestino delgado podría deberse a una ruptura directa de los vasos linfáticos a través de la mucosa (Waldmann et al., 1961).

La LIP es una enfermedad infrecuente que suele presentarse en menores de 3 años; aunque también se han reportado casos en la adultez (Freeman & Nimmo, 2011; Vignes & Bellanger, 2008). A la fecha, la prevalencia e incidencia mundial de LIP sigue siendo desconocida. En el Perú, solo se ha identificado un reporte de caso publicado en el año 2019 (Usnayo et al., 2019). Los médicos especialistas en pediatría del Servicio de Nutrición Pediátrica del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins reportan que en los últimos 10 años han atendido a tres pacientes con LIP.

El tratamiento de los pacientes con LIP es, principalmente, dietético. La combinación de lesiones linfáticas, esteatorrea y pérdida entérica de proteínas plasmáticas sugiere que las pérdidas se producen por la ruptura de los vasos linfáticos a través de la mucosa (Waldmann et al., 1961). Los triglicéridos de cadena larga se absorben mediante el sistema linfático intestinal y los triglicéridos de cadena media (TCM) se absorben directamente en la circulación venosa portal. Por lo tanto, una dieta baja en lípidos, pero suplementada con TCM, evitaría la congestión y ruptura de los vasos linfáticos; a la vez que proporcionaría el aporte de lípidos requerido por el paciente (Ingle, 2014; Vignes & Bellanger, 2008). En los pacientes que no responden al tratamiento dietético, el manejo dependerá de la extensión de la enfermedad e incluye: nutrición parenteral, antiplasmina, octreotida, cirugía, corticoides o infusión de albúmina (Kwon & Kim, 2021; Vignes & Bellanger, 2008).

En EsSalud, los pacientes con LIP son tratados con nutrición parenteral y octreotida. No obstante, los especialistas de EsSalud señalan que, de acuerdo con las recomendaciones internacionales, el uso de una fórmula nutricional con bajo contenido lipídico (25 % del requerimiento calórico) y alto contenido de TCM (más de 80 % TCM) proporcionaría mejores resultados en el control de síntomas (e.g. diarrea, edema) y en la disminución de la incidencia de complicaciones (e.g. desnutrición, infecciones, linfoma).



En el contexto de EsSalud, los pacientes pediátricos con LIP, son tratados con nutrición parenteral total (NPT). En ocasiones, el tratamiento también incluye el uso de octreotida; sin embargo su uso para el tratamiento de pacientes con LIP se encuentra fuera de etiqueta (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, 2020). Por su parte, los especialistas de EsSalud sugieren que, el uso de una fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto contenido de TCM sería mejor alternativa de tratamiento (comparado con la NPT) para los pacientes con LIP porque ofrecería mejoría en desenlaces clínicos relevantes; manteniendo un adecuado perfil de seguridad.

El producto Kanso Lipano® es una fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto en TCM. En el Perú, cuenta con registro sanitario vigente por la Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas - DIGEMID (Tabla 2). El producto Kanso Lipano® no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) (Ministerio de Salud, 2018) ni del Petitorio Farmacológico de EsSalud (EsSalud, 2017). No obstante, sí está disponible dentro de EsSalud como producto farmacéutico fuera de petitorio farmacológico de EsSalud, aprobado mediante el Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016 para el tratamiento de los pacientes con defecto de la beta oxidación de ácidos grasos de cadena larga, bajo la denominación "Fórmula de alimentación semi-elemental con alto contenido de triglicéridos de cadena media" (IETSI - ESSALUD, 2016).

Tabla 2. Registro sanitario de la fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto en TCM en el Perú

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (*)
Kanso Lipano®	DE3184	Farmacomed SAC	Polvo para solución oral en lata de 500 gramos	S/ 350

(*) Obtenido del sistema SAP de EsSalud.

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad la fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto contenido de TCM para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con LIP.

III. METODOLOGÍA

Se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad la fórmula nutricional con bajo contenido lipídico y alto contenido de TCM para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con LIP. La búsqueda bibliográfica se realizó en las bases de datos PubMed, *The Cochrane Library* y LILACS. Asimismo, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluación de tecnologías sanitarias

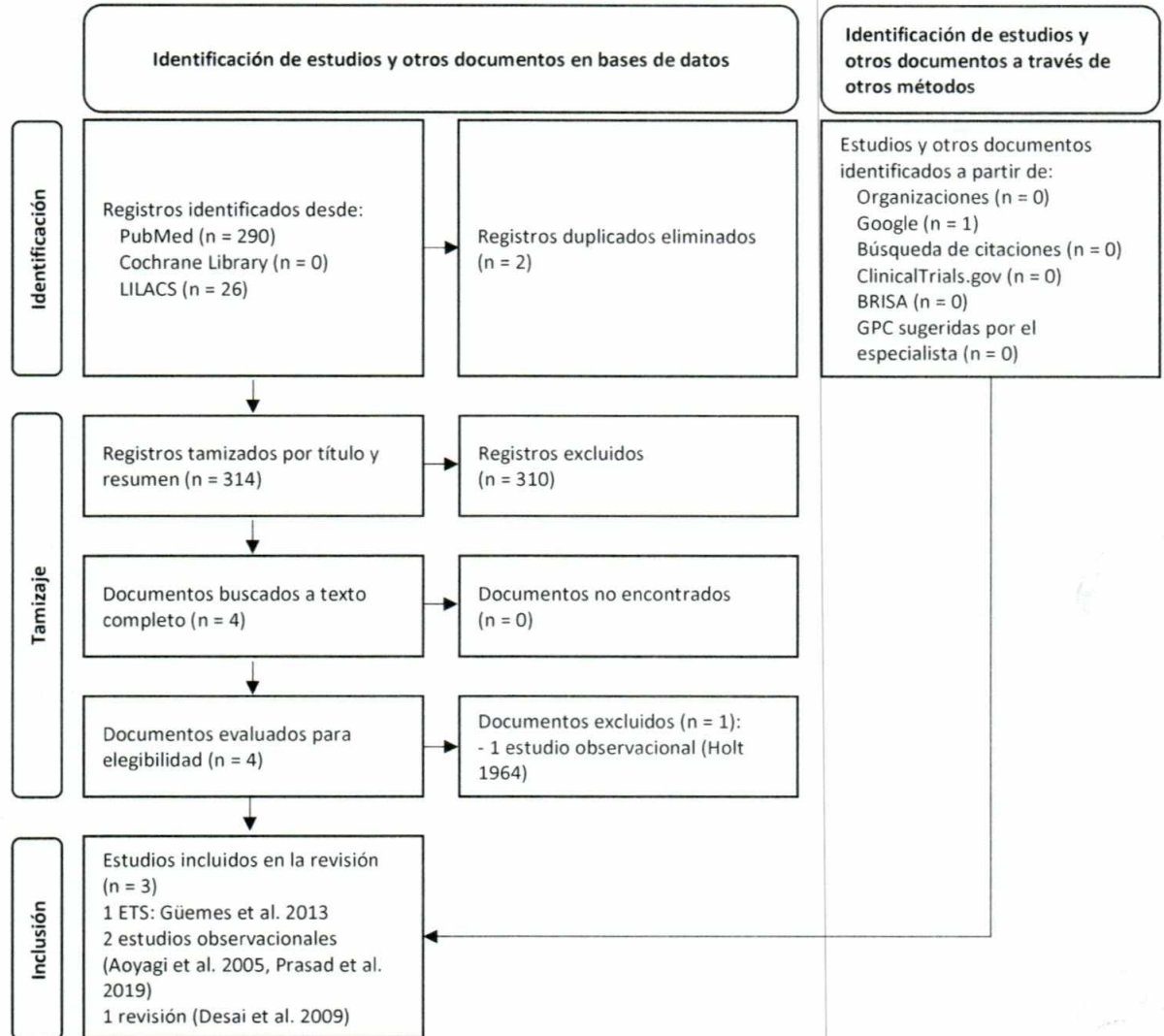
y guías de práctica clínica (GPC) incluyendo el *National Institute for Health and Care Excellence (NICE)*, *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)*, *Scottish Medicines Consortium (SMC)*, *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, *Institute for Clinical and Economic Review (ICER)*, Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)*, *Guidelines International Network (GIN)*, *National Health and Medical Research Council (NHMRC)*, *Haute Autorité de Santé (HAS)*, *International HTA Database*, la Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación (IETSI) y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC de las principales sociedades o instituciones especializadas en enfermedades raras como la *National Organization for Rare Disorders (NORD)* y Orphanet. Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos (EC) www.clinicaltrials.gov, para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados aún.

La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera, se realizó la revisión de títulos y resúmenes de las publicaciones por parte de dos evaluadores independientes. En la segunda, uno de los evaluadores revisó los documentos a texto completo incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios. Los términos utilizados, resultados obtenidos en las diferentes bases de datos se presentan en las Tablas 1, 2 y 3 del Material suplementario. El proceso de selección de la evidencia incluida en el presente dictamen se muestra en la Figura 1 de la sección de resultados.



IV. RESULTADOS

Figura N° 1: Flujograma de selección de la bibliografía encontrada



GPC: Guía de práctica clínica; ETS: Evaluación de tecnología sanitaria; 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 (Page et al. 2021).

Luego de la búsqueda bibliográfica, realizada hasta el 25 de setiembre del 2021, se incluyeron tres estudios. El primero fue un estudio observacional que comparó tres dietas en pacientes con linfangiectasia intestinal (Aoyagi et al., 2005). El segundo fue un estudio observacional que realizó un análisis pre-post de una dieta alta en proteínas (1.5 – 3.0 g/Kg/día) y baja en lípidos (15 – 20 % del total de calorías); de los cuales el 60 % fueron TCM, en pacientes menores de 18 años con LIP (Prasad et al., 2019). El tercer estudio fue una revisión de evidencia científica en la cual se compararon los reportes de pacientes tratados con TCM y pacientes que recibieron otros tratamientos (Desai et al., 2009). Adicionalmente, se incluyó una ETS realizada por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España (Güemes et al., 2013).



V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La ETS del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España (Güemes et al., 2013) tuvo por objetivo, “conocer las evidencias sobre seguridad y efectividad de los productos dietéticos indicados especialmente para los trastornos de metabolismo de los lípidos”. Por lo tanto, las poblaciones y fórmulas nutricionales evaluadas son más amplias que la población objetivo y la tecnología sanitaria evaluada en el presente dictamen. La ETS señala, de manera general para todas las patologías estudiadas, que la evidencia es escasa y con diseños con bajo rigor metodológico (estudios de casos) por lo que no puede emitir conclusiones basadas en evidencia sobre la seguridad y eficacia de las fórmulas nutricionales sin grasas.



Los resultados del estudio de Aoyagi et al. 2005 no permiten formular conclusiones sobre la eficacia de una dieta baja en grasa y rica en TCM (Aoyagi et al., 2005). Al tratarse de una serie de casos que solo evaluó a 7 pacientes que recibieron 9 intervenciones (3 con nutrición parenteral, 4 con una dieta baja en grasa y sin TCM, y 2 con una dieta baja en grasa y 56 % de TCM), los resultados de los grupos de tratamiento no pudieron evaluarse mediante pruebas de hipótesis. Así, con respecto al incremento de la proteína sérica total, de los 3 pacientes que recibieron NPT, 1 incrementó 1-2 g/dL y 2 incrementaron más de 2 g/dL; mientras que de los 2 pacientes que recibieron la nutrición alta en TCM, 1 incrementó menos de 1 g/dL y 1 incrementó más de 2 g/dL. Con respecto a la pérdida de proteína entérica, solo se tienen los resultados de 2 pacientes que recibieron NPT y 2 que recibieron la dieta rica en TCM. De los 2 pacientes que recibieron NPT, 2 se normalizaron; mientras que de los 2 pacientes que recibieron la nutrición alta en TCM 1 se normalizó y 1 permaneció sin cambios. El pequeño tamaño de muestra y la falta de independencia de las observaciones impide identificar diferencias entre la NPT y la dieta alta en TCM. Finalmente, 6 pacientes continuaron recibiendo nutrición enteral y una dieta baja en grasa después del alta. En ellos, la proteína sérica total al alta (5.8 ± 0.3 g/dL) se mantuvo casi sin cambios hasta 6 meses después (5.7 ± 0.6 g/dL). Esto sugeriría que la mejoría obtenida durante el tratamiento podría mantenerse en el largo plazo, pero la ausencia de un grupo control, impide que



se pueda establecer una relación causal entre la dieta baja en grasa y rica en TCM y el resultado observado.

El estudio de Prasad et al. 2019 evaluó a 28 pacientes con LIP antes y después de recibir terapia nutricional alta en proteínas (1.5 – 3.0 g/Kg/día) y baja en grasa (15 – 20 % de calorías), con aproximadamente 60 % de TCM (Prasad et al., 2019). La terapia nutricional fue dada mediante aceites y fórmula nutricional. La edad mediana de diagnóstico fue 8 (1 – 18) años. Al inicio del estudio, 10 (36 %) pacientes presentaba retraso en el crecimiento (puntaje Z de talla menor a -2), 22 (78.6 %) tenían diarrea crónica, y 5 (18 %) tenían pérdida de peso. De los 28 pacientes, 13 fueron tratados únicamente con dieta, 8 con dieta y paracentesis y los 7 pacientes restantes fueron tratados con dieta y diferentes combinaciones de: octreotida, paracentesis, ácido tranexámico y nutrición parenteral total. De los 28 pacientes tratados, 24 cumplieron con la terapia nutricional y fueron evaluados durante el seguimiento. Con respecto a los desenlaces presentes de la pregunta PICO del presente dictamen, el análisis antes-después mostró diferencias estadísticamente significativas en el puntaje Z del peso (-1.1, [-3.0 a +2.9] vs +1.0, [-1.7 a +2.7]; $p < 0.001$) y el puntaje Z de la talla (-1.1, [-3.1 a +3.1] vs +0.95, [-2.0 a +2.1]; $p < 0.001$) luego de 39 (6 – 120) meses de seguimiento. Con respecto a la seguridad, ocho de los 24 (33 %) pacientes que cumplieron el seguimiento, fueron hospitalizados por recurrencia de síntomas debido a la falta de adherencia al tratamiento (6 pacientes) o complicaciones (un paciente con linfoma no-Hodgkin y otro paciente con síndrome de Budd-Chiari, el cual murió).

Las limitaciones del estudio de Prasad et al. 2019 impiden atribuir una relación causal entre los resultados observados y la terapia nutricional brindada. La principal limitación es la ausencia de un grupo de control; sin el cual no es posible determinar si el total o parte del resultado observado hubiese ocurrido sin la terapia nutricional. Por otro lado, se debe tener en cuenta que más de la mitad de los pacientes recibieron otros tratamientos, además de la terapia nutricional (25 % recibió otras terapias farmacológicas). Por lo tanto, aunque se asumiera que los resultados observados se deben a las intervenciones brindadas, no puede determinarse si se deben a la dieta, a las otras terapias, o a la combinación de ellas. Finalmente, aunque se mostraron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes Z de peso y talla, no se ha determinado si dichas diferencias son clínicamente relevantes; sobre todo porque las estimaciones puntuales (antes y después del tratamiento) se encuentran dentro del rango de normalidad. Por lo tanto, aunque los resultados sugieren que una terapia nutricional alta en proteína y baja en lípidos podría generar algún tipo de beneficio en el peso y talla de los pacientes, estos resultados deberían confirmarse con ECA de fase III adecuadamente diseñados para este fin.

La revisión de Desai et al. 2009 comparó los resultados de 55 pacientes; de los cuales 52 provenían de series o reportes de caso publicados (Desai et al., 2009). De los 27 pacientes tratados con TCM, 17 (62.9 %) presentaron recuperación completa, 6 (22.2 %) presentaron recuperación parcial, uno (3.7 %) murió y dos (7.4 %)



abandonaron el tratamiento por eventos adversos. De los 28 pacientes no tratados con TCM, 10 (35.7 %) presentaron recuperación completa, 10 (35.7 %) presentaron recuperación parcial, cinco (17.8 %) murieron y ninguno abandonó el tratamiento por eventos adversos. Aunque los resultados sugieren que los pacientes que tratados con TCM tienen mayor probabilidad de recuperarse (completa o parcialmente), debe tenerse en cuenta que los datos provienen de reportes y series de casos publicados; lo cual está muy sujeto a sesgos de publicación (i.e. mayor probabilidad de publicar los resultados positivos). Esto quiere decir que estos resultados deben ser tomados como exploratorios y deben ser evaluados de forma individual. En consecuencia, no sería correcto realizar comparaciones con estos datos. Para poder determinar la eficacia de una fórmula nutricional baja en lípidos y alta en TCM es necesario realizar ECA de fase III diseñados para este fin.

La evidencia científica disponible hasta el momento es insuficiente para poder determinar la eficacia y seguridad de la fórmula nutricional baja en lípidos y alta en TCM para el tratamiento de pacientes con LIP. La evidencia científica disponible consiste en estudios con diseños de bajo nivel de evidencia (i.e. estudios descriptivos, series de casos). Las limitaciones metodológicas (e.g. falta de grupo control, sesgo de selección) de estos estudios impiden establecer una relación causal entre el uso de la fórmula nutricional baja en lípidos y alta en TCM y los resultados reportados. En consecuencia, no es posible determinar si la fórmula nutricional baja en lípidos y alta en TCM es más eficaz o segura que la nutrición parenteral para el tratamiento de los pacientes con LIP.

El mecanismo de acción de las fórmulas nutricionales bajas en lípidos y altas en TCM cuenta con plausibilidad biológica. Aunque no se conoce con exactitud cuál es el principal mecanismo de pérdida de linfa hacia el tracto intestinal (dilatación o ruptura de los vasos linfáticos), se sabe que la reducción de la congestión de los vasos linfáticos disminuiría la pérdida de linfa y, en consecuencia, se evitarían las consecuencias negativas producidas por esta pérdida. En ese sentido, dado que los triglicéridos de cadena larga se absorben mediante el sistema linfático intestinal, al reducir los lípidos en la dieta, también se estaría reduciendo la congestión de los vasos linfáticos. Por otro lado, con respecto al requerimiento diario de lípidos, este podría alcanzarse mediante el consumo de TCM, los cuáles no se absorben mediante el sistema linfático; sino directamente en la circulación venosa portal. De este modo, se estaría cubriendo el requerimiento dietético diario de lípidos, a la vez que se evita la congestión del sistema linfático intestinal y la consiguiente pérdida de linfa. Al respecto, es importante resaltar que no se ha establecido una concentración mínima de TCM para el tratamiento de pacientes con LIP y en la evidencia disponible ha utilizado concentraciones de TCM tan bajas como del 56 % (Aoyagi 2005).

A pesar de la plausibilidad biológica, la sostenibilidad del tratamiento en el largo plazo es cuestionable. Tal como se mostró en el estudio de Prasad et al. 2019, uno de cada tres pacientes que recibieron la terapia nutricional, y fueron evaluados en el seguimiento, tuvieron que ser hospitalizados por recurrencia de síntomas; la mayoría de ellos por



poca adherencia al tratamiento nutricional. Esto cobra especial importancia si, además, se toma en cuenta que la mitad de los pacientes tratados tuvo que recibir otros tratamientos (Prasad et al., 2019). Otro estudio realizado en siete pacientes, que recibieron terapia nutricional baja en lípidos, mostró que seis de ellos (85 %) requirieron tratamiento de segunda línea (cirugía, embolización, octreotida, sirolimus). Tres de ellos requirieron el cambio antes del primer año de tratamiento y los otros tres, después de tres años de tratamiento. Debido al pequeño tamaño de muestra, no se pudieron identificar diferencias en términos de: tipo de linfangiectasia, extensión del compromiso intestinal, o compromiso del tercer espacio (Kwon et al., 2021). No obstante, a pesar de estas limitaciones, la terapia nutricional continúa siendo la primera línea de tratamiento recomendada; dado que las alternativas farmacológicas tampoco han sido ampliamente evaluadas y que la alternativa quirúrgica es más riesgosa para el paciente (Kwon et al., 2021; Vignes & Bellanger, 2008).

Con respecto al manejo nutricional, los especialistas de EsSalud señalan que, el uso de la fórmula nutricional baja en lípidos y alta en TCM es más seguro que otras alternativas nutricionales o quirúrgicas. El manejo nutricional casero (únicamente con alimentos) es complejo y difícilmente se logran obtener las características necesarias de la dieta (alto contenido proteico, bajo contenido lipídico y alto contenido de TCM) y, a la vez, cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes. Por otro lado, la NPT presenta mayor riesgo de eventos adversos, principalmente, aquellos asociados al uso de catéter y colestasis asociada a la NPT; la cual pone en riesgo la sostenibilidad del intestino (Moreno Villare et al., 2017). Con respecto al tratamiento quirúrgico; además de los riesgos asociados a la cirugía, los especialistas señalan que hay poca experiencia (debido a la rareza de la enfermedad); por lo tanto, debería reservarse para aquellos pacientes que evolucionan desfavorablemente con los tratamientos no quirúrgicos. Por lo tanto, según los especialistas de EsSalud, la fórmula nutricional baja en lípidos y alta en TCM sería una mejor alternativa para el tratamiento de los pacientes con LIP.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) La LIP es una enfermedad infrecuente, ii) el tratamiento preferido reportado en la literatura científica es el manejo nutricional (dieta alta en proteínas, baja en lípidos y alta en TCM), iii) las fórmulas nutricionales bajas en lípidos y altas en el TCM tienen plausibilidad biológica para el manejo de pacientes con LIP, iv) la eficacia de las otras alternativas farmacológicas no han sido ampliamente evaluada y el tratamiento quirúrgico es más riesgoso, v) la ETS del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España no emite conclusiones sobre la eficacia y seguridad de las fórmulas nutricionales sin grasas debido al bajo rigor metodológico de la escasa evidencia disponible vi) las limitaciones metodológicas de los estudios incluidos en el presente dictamen (Aoyagi 2005, Prasad 2019 y Desai 2009) impiden establecer una relación causal entre el uso de fórmulas nutricionales bajas en lípidos y altas en el TCM y los resultados reportados en pacientes con LIP, vii) la sostenibilidad del tratamiento nutricional con fórmulas nutricionales bajas en lípidos y altas en TCM, en el largo plazo, es cuestionable, viii) los especialistas de EsSalud señalan que, el uso de fórmulas nutricionales bajas en lípidos



y altas en TCM sería más seguro que las otras alternativas nutricionales y quirúrgicas, ix) dada la evidencia disponible el contenido de TCM debe ser mayor o igual al 56 %.

VI. CONCLUSIÓN

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación aprueba el uso de la fórmula nutricional con bajo contenido lipídico (25 % del requerimiento calórico) y alto contenido de TCM (mayor o igual al 56 %) para el tratamiento de los pacientes con LIP, 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 dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de mayor evidencia que pueda surgir en el tiempo.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abramowsky, C., Hupertz, V., Kilbridge, P., & Czinn, S. (1989). Intestinal lymphangiectasia in children: A study of upper gastrointestinal endoscopic biopsies. *Pediatric Pathology*, 9(3), 289-297. <https://doi.org/10.3109/15513818909037733>
- Aoyagi, K., Iida, M., Matsumoto, T., & Sakisaka, S. (2005). Enteral Nutrition as a Primary Therapy for Intestinal Lymphangiectasia: Value of Elemental Diet and Polymeric Diet Compared with Total Parenteral Nutrition. *Digestive Diseases and Sciences*, 50(8), 1467-1470. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-2863-7>
- Desai, A. P., Guvenc, B. H., & Carachi, R. (2009). Evidence for Medium Chain Triglycerides in the Treatment of Primary Intestinal Lymphangiectasia. *European Journal of Pediatric Surgery*, 19(04), 241-245. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1216389>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. (2020). *Ficha técnica: Octreotida.pdf*.
- EsSalud. (2017). *Petitorio farmacológico de EsSalud*.
- Freeman, H. J., & Nimmo, M. (2011). Intestinal lymphangiectasia in adults. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*, 3(2), 19-23. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v3.i2.19>
- Güemes, I., Rico, R., & Zubizarreta, A. (2013). Trastornos del metabolismo de los lípidos: Revisión de las indicaciones de los productos dietéticos libres de grasa y alternativas de nutrición con alimentos de consumo ordinario. *Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. OSTEBA*.
- IETSI - ESSALUD. (2016). *Fórmula con bajo contenido de grasa y alto contenido de triglicéridos de cadena media para pacientes con defecto de la beta oxidación de*

ácidos grasos de cadena larga. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 053-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016.

- Ingle, S. B. (2014). Primary intestinal lymphangiectasia: Minireview. *World Journal of Clinical Cases*, 2(10), 528. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i10.528>
- Kwon, Y., Kim, E. S., Choe, Y. H., & Kim, M. J. (2021). Individual approach for treatment of primary intestinal lymphangiectasia in children: Single-center experience and review of the literature. *BMC Pediatrics*, 21(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s12887-020-02447-5>
- Kwon, Y., & Kim, M. J. (2021). The Update of Treatment for Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Pediatric Gastroenterology, Hepatology & Nutrition*, 24(5), 413. <https://doi.org/10.5223/pghn.2021.24.5.413>
- Ministerio de Salud. (2018). *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales*.
- Moreno Villare, J. M., Irastorza Terradillos, I., & Prieto Bozano, G. (2017). Complicaciones de la nutrición parenteral pediátrica. *Nutrición Hospitalaria*, 34(3). <https://doi.org/10.20960/nh.1383>
- Prasad, D., Srivastava, A., Tambe, A., Yachha, S. K., Sarma, M. S., & Poddar, U. (2019). Clinical Profile, Response to Therapy, and Outcome of Children with Primary Intestinal Lymphangiectasia. *Digestive Diseases*, 37(6), 458-466. <https://doi.org/10.1159/000499450>
- Suresh, N., Ganesh, R., Sankar, J., & Sathiyasekaran, M. (2009). Primary Intestinal Lymphangiectasia. *INDIAN PEDIATRICS*, 46, 4.
- Usnayo, K. M. U., Piscocoya, A., Kanashiro, R. E., & Dávila, S. S. (2019). Linfangiectasia intestinal primaria: Primer reporte de caso en Perú. *Revista de Gastroenterología del Perú*, 39(1), 78-80.
- Vignes, S., & Bellanger, J. (2008). Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 3(1), 5. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-3-5>
- Waldmann, T. A., Steinfeld, J. L., Dutcher, T. F., Davidson, J. D., & Gordon, R. S. (1961). The Role of the Gastrointestinal System in "Idiopathic Hypoproteinemia". *Gastroenterology*, 41(3), 197-207. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(19\)35130-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(19)35130-3)



VIII. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

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

Diagnóstico/ condición de salud	Paciente pediátrico con linfangiectasia intestinal primaria.
Grupo etario	Menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	6 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento[§]	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica los siguientes criterios: - Diagnóstico de linfangiectasia intestinal primaria, mediante biopsia intestinal y alfa-1-antitripsina.
Presentar la siguiente información al término de la administración del tratamiento[§] y al seguimiento con el Anexo N° 7	<ul style="list-style-type: none"> - Estado nutricional (Peso/edad, Peso/Talla, Talla/Edad, IMC/Edad). - Evolución del cuadro clínico del paciente (e.g. edema, diarrea). - Notificación de sospecha de reacción adversa y/o informe de investigación de sospecha de reacción adversa del Comité de Farmacovigilancia**, de corresponder.
Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Falta de adherencia al tratamiento. - Falla del tratamiento: Ausencia de mejoría del estado nutricional o del cuadro clínico después de 6 meses de tratamiento. - Toxicidad inaceptable. - Otros según información de etiqueta del producto.

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

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

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



IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDA

Tabla 1. Estrategia de búsqueda en PubMed

PubMed		Resultado
Fecha de búsqueda: 25 de setiembre de 2021		
#1	(Lymphangiectasis, Intestinal[Mesh] OR Intestinal Lymphangiectas*[tiab]) AND (Enteral Nutrition[Mesh] OR Enteral Feed*[tiab] OR Enteral Nutrit*[tiab] OR Force Feed*[tiab] OR Tube Feed*[tiab] OR Feeding Tube*[tiab] OR Chain Triglycerid*[tiab] OR MCT[tiab] OR Protein Losing[tiab] OR Protein Loose[tiab] OR Diet Therap*[tiab])	290

Tabla 2. Estrategia de búsqueda en The Cochrane Library

Cochrane Library		Resultado
Fecha de búsqueda: 25 de setiembre de 2021		
#1	MeSH descriptor: [Lymphangiectasis, Intestinal] explode all trees	0
#2	(Intestinal NEAR/1 Lymphangiectas*):ti,ab,kw	1
#3	#1 OR #2	1
#4	MeSH descriptor: [Enteral Nutrition] explode all trees	1917
#5	(Enteral NEAR/1 Feed*):ti,ab,kw	1895
#6	(Enteral NEAR/1 Nutrit*):ti,ab,kw	4609
#7	(Force NEAR/3 Feed*):ti,ab,kw	110
#8	(Tube NEAR/3 Feed*):ti,ab,kw	1565
#9	(Chain NEAR/1 Triglycerid*):ti,ab,kw	682
#10	MCT:ti,ab,kw	1163
#11	(Protein NEAR/1 Losing):ti,ab,kw	34
#12	(Protein NEAR/1 Loose):ti,ab,kw	0
#13	(Diet NEAR/1 Therap*):ti,ab,kw	11975
#14	#4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	19693
#15	#3 AND #14	0

Tabla 3. Estrategia de búsqueda en LILACS

LILACS		Resultado
Fecha de búsqueda: 25 de setiembre de 2021		
#1	(MH Lymphangiectasis, Intestinal OR Lymphangiectas\$ OR Linfangiectas\$) AND (MH Enteral Nutrition OR Enteral OR Force OR Forçada OR Tube OR Tubo OR ((Chain OR Cadena\$ OR Corrente\$) AND (Triglycerid\$ OR Triglicerido\$)) OR MCT OR Protein\$ OR Diet\$) [Words]	26

