

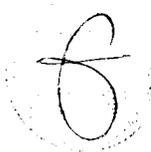


PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

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

**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N°
014-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016
USO DE FÓRMULA NUTRICIONAL A BASE DE AMINOÁCIDOS LIBRES EN
PACIENTES CON ALERGIA ALIMENTARIA SEVERA MEDIADA O NO
MEDIADA POR IgE Y QUE HAN FRACASADO AL USO DE FORMULAS
EXTENSAMENTE HIDROLIZADAS**



**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y OTRAS
TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS
DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Julio, 2016



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD
2. Maribel Marilú Castro Reyes – Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Román Morillo – Directora de la Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
4. María Claudia Picasso – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
5. Francis Rojas Rodríguez – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
6. Angela Uyen Cateriano – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías-IETSI-ESSALUD.
7. Ana María Aibar Castillo – Médico Pediatra, Hospital III Suárez - Angamos.
8. Marco Antonio Morales Acosta – Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
9. Rocío Campos Benavente – Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



CONFLICTO DE INTERÉS.

Los que suscriben manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al medicamento a ser evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud - ESSALUD

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Uso de Formula nutricional a base de aminoácidos libres en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE y que han fracasado al uso de formulas extensamente hidrolizadas. Dictamen preliminar de evaluación de Tecnología Sanitaria n°014–SDEPFYOTS-DETS IETSI-2016. Lima, Perú. 2016.

LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	Agencia para la Investigación en Salud y Calidad
APLV	Alergia a la proteína de leche de vaca
CADTH	Agencia Canadiense de Drogas y Tecnología en Salud
DRACMA	Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy
EAACI	Academia Europea de Alergias e Inmunología Clínica
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica
FAA	Fórmula nutricional en base a aminoácidos libres
FEH	Fórmula nutricional a base proteína extensamente hidrolizada
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation
GPC	Guías de Práctica Clínica
HSE	Health Systems Evidence
IC	Intervalo de Confianza
NICE	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
SMC	Consorcio Escocés de Medicinas
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice
WAO	Organización Mundial de Alergias



CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS	3
I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCION.....	6
A. ANTECEDENTES	6
B. ASPECTOS GENERALES	7
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	8
III. METODOLOGÍA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	11
IV. RESULTADOS	12
A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA	12
B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	13
C. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	14
i. Guías de práctica clínica.....	14
ii. Revisiones Sistemáticas	18
iii. Estudios Primarios.....	21
V. DISCUSIÓN	26
VI. CONCLUSIONES.....	28
VII. RECOMENDACIONES.....	29
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXO N° 1: Condiciones de uso	33



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La presente evaluación de tecnología sanitaria presenta la evidencia científica encontrada acerca del uso de la fórmula nutricional a base de aminoácidos libres (FAA) en pacientes con alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE y que han fracasado al tratamiento con fórmulas a base de proteína extensamente hidrolizada (FEH).
- Las fórmulas hipoalérgicas recomendadas como primera opción de tratamiento para las alergias alimentarias severas son las FEH. No obstante, un porcentaje de infantes no responden a estas fórmulas y continúan presentando signos y síntomas, característicos de alergia alimentaria, cuando las ingieren. Estos infantes requieren de un tratamiento de mayor rigurosidad.
- En la presente evaluación se encontraron cinco guías de práctica clínica (GPC), una revisión sistemática y cuatro ensayos clínicos que evaluaron el uso de las FAA frente al uso de las fórmulas nutricionales a base de proteína extensamente hidrolizada (FEH) en infantes con alergia alimentaria severa. La evidencia encontrada recomienda el uso de FAA de manera indirecta, en base a ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad metodológica, consensos y opinión de expertos.
- No obstante, se considerará las FAA como única opción de tratamiento de la alergia alimentaria severa en infantes y niños con alergia alimentaria severa que han fallado al tratamiento previo con las FEH, ya que actualmente no se encuentra disponible otra opción de tratamiento luego de dicha falla.
- Se afirma según opinión de expertos y conceptos teóricos, que estas fórmulas presentarían un mejor desempeño en el tratamiento de infantes con alergia alimentaria severa que han fallado al tratamiento con las FEH. La ingesta de FAA es necesaria para eliminar los signos y síntomas de alergia alimentaria severa, y así evitar desnutrición y el desarrollo a largo plazo de problemas cognitivos y psicomotores en infantes diagnosticados con esta condición médica.
- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula nutricional a base de aminoácidos libres en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE que han fallado al tratamiento previo con las FEH. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



II. INTRODUCCION

A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación de la fórmula nutricional a base a aminoácidos libres respecto a su uso en pacientes con alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE que han fracasado a la fórmula con proteína extensamente hidrolizada. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Martha Rocío Campos Benavente a través del Comité Farmacológico de la Red Asistencial Rebagliati.

Así, la Red Asistencial Rebagliati, siguiendo la **Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de la fórmula nutricional en base a aminoácidos libres según las siguientes preguntas PICO:

PICO 1:

P	Niños con diagnóstico de alergia alimentaria
I	Fórmula enteral a base de aminoácidos libres
C	Fórmula extensamente hidrolizada
O	<ul style="list-style-type: none">• Control de síntomas• Lograr crecimiento y desarrollo adecuados

PICO 2:

P	Niños de ambos sexos con alergia a la proteína de la leche de vaca
I	Fórmula nutricional a base de aminoácidos libres
C	Fórmula nutricional estándar para lactantes Fórmula extensamente hidrolizada
O	<ul style="list-style-type: none">• Control de síntomas• Lograr un adecuado crecimiento y desarrollo

Luego de reuniones técnicas con los especialistas en pediatría junto con el equipo técnico del IETSI miembros del equipo redactor, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original en consenso, para satisfacer la necesidad de los casos de los pacientes que originaron la solicitud, y las necesidades de otros con la misma condición clínica. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se realizó la presente evaluación es:

P	Pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE (incluye alergia o intolerancia a la proteína de la leche de vaca) que han fracasado a la fórmula con proteína extensamente hidrolizada
I	Fórmula nutricional a base de aminoácidos libres
C	Continuación con fórmula a base de proteínas extensamente hidrolizadas
O	<p>Desenlaces primarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución de síntomas gastrointestinales (reflujo gastroesofágico, cólico, diarrea) • Ganancia pondo-estatural (aumento de peso y talla de acuerdo a la edad) • Disminución de síntomas cutáneos (dermatitis atópica) <p>Desenlaces secundarios:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Disminución del tiempo para el alivio de síntomas clínicos • Calidad de vida



B. ASPECTOS GENERALES

La alergia alimentaria es una respuesta inmune que puede ser específica (mediada por IgE), mediada por mecanismos celulares (no mediada por IgE) o mixta (mediada por IgE y mecanismos celulares) (1) (2), y que afecta a niños y adultos, siendo más común en la etapa de lactantes (3). Los síntomas de la alergia alimentaria pueden variar de leves a severos (4), según el nivel de hipersensibilidad de cada individuo. Entre los principales causantes de alergia alimentaria se encuentran el consumo de maní, huevo, pescado, mariscos, soya, trigo y leche de vaca, siendo el último la causa más común en niños (4).

Existen varias posibilidades de tratamiento para la alergia alimentaria severa. Entre ellas, se encuentran la dieta de eliminación, caracterizada por la eliminación de los alérgenos de la dieta de la madre, que es la intervención clave para el manejo de la alergia alimentaria, ya que generalmente resulta en la resolución de los signos y síntomas (1). En la mayoría

de los casos, el uso de dietas de eliminación incluye la ingesta de fórmulas hipoalérgicas como tratamiento de la alergia alimentaria en infantes alimentados con leche materna y/o fórmulas infantiles que hayan desarrollado una alergia a las mismas (4) (5).

Las fórmulas hipoalérgicas recomendadas como primera opción de tratamiento para la alergia alimentaria severa son las fórmulas a base de proteína extensamente hidrolizada (FEH) (6) (7). No obstante, un porcentaje de infantes no responden a estas fórmulas y continúan presentando signos y síntomas, relacionados a alergia alimentaria (8). Estos infantes tienen un nivel mayor de hipersensibilidad hacia los antígenos en comparación a los demás infantes, por ello requieren de un tratamiento de mayor rigurosidad con una dieta más estricta. En estos casos, el tratamiento que se recomienda emplear es el uso de fórmulas con menor grado de antigenicidad que las FEH y, por lo tanto, menores posibilidades de provocar una reacción alérgica (8) (9). Este tipo de fórmulas incluyen por ejemplo a las fórmulas a base de aminoácidos libres (FAA).

Pocos estudios se han publicado respecto uso de las dietas de eliminación con FEH y FAA por la dificultad en realizar ensayos clínicos aleatorizados en la población infantil. Debido a la escasez de información, las recomendaciones sobre el uso de estas fórmulas son basadas principalmente en opinión de expertos (3) (1). Los expertos que se encuentran entre los autores de este dictamen manifiestan que actualmente en el Perú no se cuenta con datos estadísticos de los infantes que fracasan al tratamiento con las FEH; sin embargo, estiman que en la Red Asistencial Rebagliati se tratan alrededor de 10 pacientes diagnosticados con alergia alimentaria severa al año entre los dos meses y los seis años de edad. De ellos, se estima que el 10% (un paciente al año) fracasa al tratamiento con FEH y requieren el uso de FAA como recurso terapéutico.

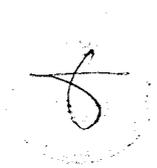
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Las fórmulas nutricionales a base de aminoácidos libres (FAA), conocidas también como fórmulas elementales, son fórmulas hipoalérgicas diseñadas para el consumo en infantes y niños con síntomas relacionados a alergia alimentaria o con alto riesgo de padecerlas (8). Para ser considerada como una fórmula hipoalérgica y poder ingresar al mercado, las FAA deben ser toleradas por el 90% de los pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV) (8).

Las FAA son producidas sintéticamente en el laboratorio. Las proteínas completas (cadenas grandes de aminoácidos) se desintegran en sus elementos más esenciales y pequeños (aminoácidos). Así, las proteínas de cadena larga que actúan como antígenos y ocasionan las reacciones de hipersensibilidad, son degradadas en aminoácidos, que son compuestos



con menor antigenicidad. Por ello, las FAA rara vez provocan reacciones alérgicas al ser ingeridas, además de ser digeridas rápidamente y disminuyen el volumen fecal(10). Las FAA son toleradas por la mayoría de los pacientes con APLV o alergia alimentaria múltiple, y pueden ser utilizadas como sustitutos de la leche materna u otras fórmulas infantiles. (11). Las desventajas de las FAA incluyen un costo elevado y un sabor desagradable al ser ingeridas (10).



III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de la literatura científica respecto al uso de fórmulas nutricionales en base a aminoácidos libres (FAA) para el tratamiento de alergia alimentaria severa. Se dio preferencia a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de listas de referencias de las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios primarios y revisiones narrativas seleccionadas, relevantes a la pregunta PICO a evaluar.

La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos The National Library of Medicine (Pubmed), The Web of Science, y Cochrane Library. Adicionalmente se buscó información en los metabuscadores Epistemonikos, y Translating Research into Practice (TRIPDATABASE). La búsqueda de guías de prácticas clínicas (GPC) se realizó en las páginas de internet de la Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud (NICE), The National Guideline of Clearinghouse (NGC), la Agencia Canadiense de Drogas y Tecnologías en Salud (CADTH), el Consorcio Escocés de Medicinas (SMC), y el repositorio creado por la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad de Estados Unidos (AHRQ). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, con el objetivo de identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados a la fecha.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizó lenguaje libre. Se utilizaron términos Medical Subject Headings (MeSH) para la búsqueda en PubMed.

Términos libres:

- Severe food allergy
- Severe infant allergy
- Cow milk allergy
- Severe cow milk allergy
- Cow milk protein allergy
- Free amino acids
- Amino acid based formula
- Amino acid-based formula
- Amino acid derived formula
- Amino acid formula
- Elemental formula
- Extensively hydrolyzed formula
- Extensively hydrolyzed protein formula
- Hydrolysate
- Extensive hydrolyzed protein formula

- Extensive hydrolyzed formula

Términos MeSH:

- Hypersensitivity
- Allergy and Immunology
- Diet therapy
- Infant Formula

Las estrategia de búsqueda para PubMed-Medline fue la siguiente:

((("Hypersensitivity/diet therapy"[Mesh]) OR "Allergy and Immunology"[Mesh:NoExp])) OR cow milk protein allergy AND "Infant Formula"[Majr] OR extensively hydrolyzed formula

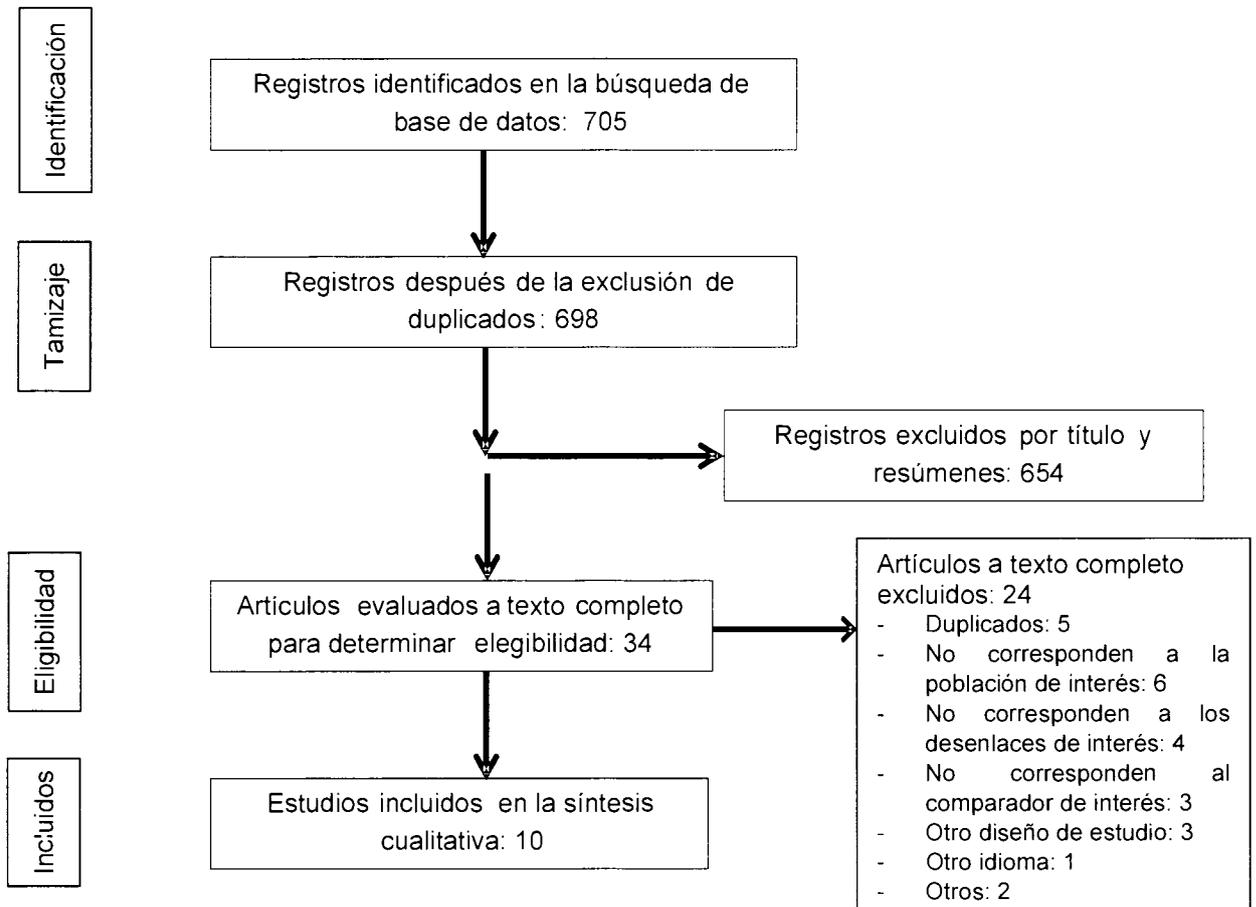
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

La selección de la bibliografía está orientada a estudios que evalúen específicamente el uso de FAA para el tratamiento de alergia alimentaria severa. Respecto al diseño de estudio, se considerarán guías de práctica clínica (GPC) de mejor calidad metodológica disponible, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis, y ensayos clínicos aleatorizados fase III que no fueron evaluados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. De no encontrarse ensayos clínicos fase III, se consideró incluir estudios observacionales y otras referencias de estudios primarios que respondan a la pregunta PICO establecida.

IV. RESULTADOS

Tras la búsqueda realizada, se encontró evidencia científica acerca del uso de las fórmulas nutricionales en base a aminoácidos libres (FAA) para pacientes con alergia alimentaria severa, según la pregunta PICO formulada.

A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



En resumen, luego de revisar un total de 705 referencias resultados de la búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 34 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés. Luego, 12 referencias fueron finalmente seleccionadas para ser analizadas, ya que corresponden con los criterios de la pregunta PICO.

B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación se sintetiza toda la evidencia considerada para el presente dictamen que sustenta el uso de fórmulas nutricionales en base a aminoácidos libres (FAA) en pacientes con alergia alimentaria severa.

Guías de práctica clínica: la búsqueda identificó siete¹ guías para el manejo de la alergia alimentaria general que corresponden a EAACI 2014 (6), WAO 2010 (7), ESPHGAN GI 2012 (12), Ministerio de Salud de Chile 2012 (13) y Kemp et al., 2008 (14).

Revisiones sistemáticas: Se identificó una revisión sistemática que corresponde a Hill et al., 2007, sobre el uso de FAA en la alergia a la proteína de leche de vaca. Esta revisión sistemática describe cuatro ensayos clínicos relacionados a la pregunta PICO (Isolauri et al. 1995., Niggemann et al. 2001., Sampson et al. 1992., Caffarelli et al. 2002.)

Ensayos clínicos: Se identificaron cuatro ensayos clínicos que pertenecen a la revisión sistemática de Hill et al., 2007, y comparan el manejo de FAA y FEH en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Los ensayos clínicos corresponden a Isolauri et al. 1995., Niggemann et al. 2001., Sampson et al. 1992., Caffarelli et al. 2002.

Ensayos Clínicos no publicados: Se encontraron dos ensayos clínicos no publicados relacionados a la pregunta PICO con los siguientes números de identificación: NCT02711163 y NCT02719405.



¹ Las guías NICE 2015, ESPHGAN GI 2012, Ministerio de Salud de Chile 2012, Kemp et al., 2008, Vandenas et al., 2007 contienen también recomendaciones para el uso de FEH y se encuentran descritas asimismo en el Dictamen N°029 para la indicación correspondiente.

C. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

i. Guías de práctica clínica

Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición pediátrica (ESPGHAN), 2012 – “Diagnostic Approach and Management of Cow’s Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines” (12)

Esta guía fue elaborada con el objetivo de proveer un enfoque práctico para el manejo de infantes diagnosticados con APLV con síntomas gastrointestinales. La guía proporciona herramientas para el diagnóstico de la APLV, los procedimientos utilizados en las dietas de eliminación, y recomendaciones y algoritmos para el tratamiento y manejo de esta patología.

La guía recomienda el uso de FAA en aquellos infantes alimentados con fórmulas que no respondan al tratamiento con las FEH. Esta recomendación ha sido basada en opinión de expertos y en una GPC de baja calidad metodológica (Vandenplas 2007). Los autores mencionan que la evidencia científica acerca del uso de FAA en la población de estudio es escasa. Por ello, la mayor parte de las recomendaciones presentadas en la guía han sido elaboradas a través de la opinión de expertos o no se encuentran referenciadas, con excepción de algunas que se encuentran enlazadas a evidencia de baja calidad metodológica.

Esta guía cuenta con varias limitaciones metodológicas en su elaboración. Por ejemplo, no se describe la estrategia de búsqueda utilizada ni los criterios para la selección de estudios. Tampoco se hace mención a los métodos de evaluación de la calidad de la evidencia encontrada, los niveles de evidencia ni la fuerza de las recomendaciones. Además, se desconoce el origen de la mayor parte de las recomendaciones presentadas, ya que no se encuentran referenciadas en la bibliografía. Por último, no se incluye una revisión por un panel de expertos externo antes de su publicación. Se concluye que esta guía aporta recomendaciones que deben ser interpretadas con precaución, ya que presenta limitaciones severas tanto en la metodología de elaboración como en la evidencia misma que sustenta sus recomendaciones.

Ministerio de Salud de Chile, 2012 – “Alergia a la Proteína de Leche de Vaca” (13)

La presente GPC está dirigida a profesionales de la salud de atención primaria como referencia para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la atención de los pacientes con APLV. Los principales objetivos de la guía son orientar en el diagnóstico y tratamiento precoz y oportuno de pacientes con APLV, evitar el sobre-diagnóstico de APLV en lactantes, estandarizar la indicación de fórmulas y alimentación complementaria en pacientes con APLV, prevenir alteraciones nutricionales y asegurar un adecuado desarrollo pondoestatural en pacientes con APLV, entre otros.



La GPC recomienda el tratamiento de alergia alimentaria con FAA en aquellos pacientes que no hayan respondido al tratamiento con las FEH. En el caso de pacientes menores de 6 meses que presenten formas graves de alergia o reacciones de hipersensibilidad inmediata, se recomienda utilizar las FAA como primera opción de tratamiento. Estas recomendaciones se clasifican dentro del grado de recomendación B, basada en estudios de "calidad moderada." No obstante, no se referencian los estudios de este grado de recomendación.

Las limitaciones de esta guía incluyen, en primer lugar, la falta de criterios de inclusión y criterios de exclusión para la selección de estudios. Asimismo, las recomendaciones expuestas se encuentran clasificadas según niveles de evidencia y grados de recomendación, diferenciados por el diseño de los estudios. Sin embargo, no se especifican cuáles fueron los estudios utilizados para la formulación de las recomendaciones. Además, los elaboradores de la guía no presentaron declaración de los conflictos de interés. En conclusión, las recomendaciones establecidas por la GPC pueden ser tomadas en cuenta pero con precaución, debido a que se desconoce la evidencia científica utilizada para su formulación además de presentar limitaciones metodológicas en su elaboración.

Kemp et al., 2008 – "Guidelines for the use of infant formulas to treat cow's milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion" (14)

Esta GPC fue elaborada por un panel de consenso conformado por médicos pediatras especialistas en alergia alimentaria. La guía presenta pautas para el uso de fórmulas a base a soya, proteína extensamente hidrolizada y amino ácidos libres para el tratamiento de varios síndromes provocados por la APLV.

La guía clasifica las recomendaciones establecidas según nivel de evidencia (I – IV), siendo "I" el mayor nivel de evidencia basado en revisiones sistemáticas. El nivel de evidencia "II" se basa en ensayos clínicos aleatorizados, el nivel "III" en ensayos clínicos no aleatorizados, y el nivel "IV" en serie de casos. Las recomendaciones se encuentran organizadas según el tipo de reacción alérgica que se presente en el paciente. Por un lado, los síndromes de reacción alérgica inmediata son: reacción alérgica inmediata, anafilaxia, síndrome de enterocolitis inducida por proteínas alimentarias. Por otro lado, los síndromes con reacción alérgica retardada son: eczema atópico, síntomas gastrointestinales, reflujo gastro-esofágico, gastroenteritis eosinofílica alérgica, enteropatía inducida por proteínas alimentarias, estreñimiento, irritabilidad severa manifestada por cólicos, proctocolitis inducida por proteínas alimentarias y esofagitis eosinofílica.

Se detalla que las FAA está recomendada como tratamiento para los síntomas de reacciones alérgicas inmediatas o retardadas, incluyendo eczema atópico, reflujo gastro-esofágico, irritabilidad severa, gastroenteritis eosinofílica alérgica, enteropatía inducida por proteínas alimentarias, estreñimiento, síndromes gastrointestinales, proctocolitis inducida por proteínas alimentarias o el síndrome de enterocolitis inducida

por proteínas alimentarias. Además, el consenso de expertos recomienda el uso de FAA en infantes que hayan fracasado al tratamiento con FEH.

Esta guía presenta varias limitaciones metodológicas con respecto a su elaboración. No se presenta la estrategia de búsqueda utilizada para la selección de evidencia ni los criterios de inclusión y exclusión utilizados para la selección de estudios. Además, no se evaluó la calidad de evidencia de los mismos. La guía tampoco señala haber sido revisada por un panel de expertos externo previo a su publicación. Por último, no se incluye un proceso de actualización. Asimismo, cabe resaltar que las recomendaciones expuestas en la guía no se encuentran ligadas a evidencia científica. Los autores mencionan que la guía fue elaborada gracias al apoyo de la empresa Nutricia, especializada en nutrición clínica y productora de fórmulas infantiles, y declaran haber participado en conferencias, haber recibido apoyo económico para investigaciones científicas, y haber sido miembros de la junta de médicos de empresas como Nutricia, Abbott, Nestlé, Wyeth, entre otras. En conclusión, las recomendaciones expuestas deben ser consideradas con precaución, debido a que se desconoce la evidencia utilizada para la formulación de las recomendaciones, los conflictos de interés de los autores, y las limitaciones metodológicas en la elaboración de la guía.



Academia Europea de Alergias e Inmunología Clínica (EAACI), 2014 – “Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy”.

(6)

Esta guía de práctica clínica tiene como objetivo brindar recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo de alergias alimentarias en pacientes de todas las edades. La presente guía ha sido elaborada en base al documento de posición de EAACI sobre reacciones adversas hacia alimentos, y se complementa con revisiones sistemáticas sobre la epidemiología, el manejo y el diagnóstico de alergias alimentarias (15) (16) (17).

La guía clasifica sus recomendaciones según nivel de evidencia y grados de recomendación. Los niveles de evidencia son clasificados en números “I”², “II”³, “III”⁴, “IV”⁵, y “V”⁶, y los grados de recomendación se clasifican en letras como “A”⁷, “B”⁸, “C”⁹ y “D”¹⁰.

La GPC recomienda el uso de FAA en pacientes que no responden a las FEH como tratamiento de la alergia alimentaria severa. Además, estas fórmulas son recomendadas

² Revisiones sistemáticas, meta-análisis, o ensayos aleatorizados controlados

³ Estudios de comparación sin asignación aleatoria, incluyendo cohortes y casos y controles

⁴ Estudios de un solo brazo no aleatorizados, como antes y después, y pre-test con post-test

⁵ Estudios descriptivos que incluyen análisis de desenlaces, incluyendo serie de casos

⁶ Reporte de casos y opinión de expertos que incluyen literatura narrativa, revisiones y consensos de expertos.

⁷ Consistente con estudios de nivel de evidencia “I”

⁸ Consistente con estudios de nivel de evidencia “I”, o extrapolados de estudios de nivel de evidencia “I”

⁹ Recomendación basada en estudios del nivel de evidencia “IV” o extrapolados de estudios del nivel de evidencia “II” o “III”.

¹⁰ Consistente con estudios del nivel de evidencia “V” o estudios contradictorios o no concluyentes de cualquier nivel de evidencia.

también en infantes con retraso en el crecimiento severo, infantes diagnosticados con APLV con síntomas severos o síndromes no mediados por IgE como enterocolitis inducida por proteínas alimentarias, enteropatías, o gastroenteropatías eosinofílicas (Nivel de evidencia I, grado de recomendación A). Estas recomendaciones están basadas en la GPC de ESPHGAN, y la revisión sistemática de Hill et al., que será descrita más adelante.

La presente guía fue desarrollada utilizando el enfoque de “*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*” (AGREE II). El documento fue elaborado por expertos en el diagnóstico y tratamiento de alergia alimentaria, representantes de 12 países europeos. Se llevaron a cabo dos revisiones sistemáticas para la búsqueda de evidencia. Las recomendaciones expuestas en esta guía han sido formuladas a través de niveles de evidencia y grados de recomendación previamente descritos. Además, los conflictos de interés que presentan los autores de la guía fueron tomados en cuenta durante la formulación de las recomendaciones. La guía fue revisada por expertos de diferentes países y especialidades clínicas antes de su publicación y la actualización de la guía se llevará a cabo en el año 2017. Debido a los puntos mencionados, se concluye que esta GPC es de buena calidad metodológica. Sin embargo, los estudios referenciados en los que están basadas sus recomendaciones presentan algunas limitaciones metodológicas que pueden afectar la fuerza de recomendación. Por lo tanto, las recomendaciones de esta guía respecto al uso de FAA en alergia alimentaria severa deben de ser tomadas en cuenta con precaución para la toma de decisiones sobre el tratamiento a utilizar.



Organización Mundial de Alergias (WAO), 2010 – “*Diagnosis and Rationale for Action against Cow’s Milk Allergy (DRACMA) Guidelines*” (7)

Esta guía fue creada con el objetivo de proveer a los médicos una herramienta de manejo para la APLV, que abarca desde la sospecha hasta el tratamiento de esta enfermedad. El panel de elaboradores de la GPC estuvo conformado por alergistas, pediatras, gastroenterólogos, dermatólogos, epidemiólogos, metodólogos, dietistas, químicos de alimentos y representantes de organizaciones de pacientes alérgicos.

La GPC fue elaborada a partir del enfoque de GRADE y está dividida en 19 secciones, de las cuales 16 son secciones narrativas que incluyen únicamente recomendaciones basadas en opinión de expertos, y tres son secciones elaboradas a través de una búsqueda de evidencia que fue llevada a cabo por los panelistas del grupo GRADE (sección 9, 14 y 18). Se realizaron tres revisiones sistemáticas que responden a las preguntas de investigación establecidas, entre ellas “¿Las FEH versus las FAA pueden ser utilizadas en niños con APLV?”. La búsqueda de evidencia para las revisiones sistemáticas se realizó en tres buscadores: Medline, Embase y Cochrane Library. Los estudios incluidos fueron publicados hasta setiembre del 2009. Las recomendaciones presentadas a continuación sobre el uso de fórmulas infantiles en la alergia alimentaria son provenientes de la Sección 14, “Guías para la elección de una fórmula de reemplazo.”

La evaluación de la calidad de la evidencia encontrada se llevó a cabo utilizando la metodología GRADE. Los autores de la guía revisaron la evidencia y formularon las recomendaciones en consenso, considerando la calidad de la evidencia, beneficios, daños, costos, valores y preferencias. Cada recomendación en la guía cuenta con observaciones, valores y preferencias, que sirven para facilitar la interpretación exacta de las recomendaciones. Los valores y preferencias hacen referencia a la importancia que se le atribuye a beneficios, daños y costos particulares de cada recomendación. Se utilizó este método para describir la fuerza de recomendación. Luego de haber aplicado el enfoque GRADE en la guía, se clasificaron las recomendaciones como “fuertes” o “condicionales” (débiles). Las recomendaciones fuertes son aquellas que cuentan con mayor evidencia científica de apoyo. Generalmente, la fuerza de las recomendaciones presentadas en la guía depende del balance entre los efectos deseables o no deseables de una intervención, la calidad de evidencia, los valores estadísticos, preferencias, y el costo.



En pacientes con APLV mediada por IgE que no han presentado reacciones anafilácticas, la guía sugiere la ingesta de FEH en lugar de FAA como primera línea de tratamiento (recomendación condicional/baja calidad de evidencia). La recomendación establecida se basa en tres ensayos clínicos aleatorios (Isolauri et al. 1995, Niggemann et al. 2001, Niggemann et al. 2008) y dos ensayos *crossover* de pruebas de tolerancia alimentarias (Sampson et al. 1992 y Caffarelli et al. 2002). Sin embargo, estos ensayos no presentan beneficios clínicos claros entre el uso de las FAA en comparación al uso de las FEH; además, sus resultados son muy imprecisos. Por ello, los valores y preferencias de la guía han considerado el elevado costo de las FAA como un factor importante para la formulación de esta recomendación. Los ensayos utilizados como fuente de evidencia en esta GPC serán descritos más adelante, con excepción del estudio de Niggemann et al. 2008, ya que no responde a la pregunta PICO en evaluación.

La GPC es de calidad metodológica alta debido a que cuenta con todos los requisitos establecidos por GRADE para el desarrollo de las GPC. Sin embargo, esta guía no presenta recomendaciones específicas basadas en nuestra población de interés, sino para la población de infantes con alergia alimentaria severa. Además, es importante mencionar que la evidencia que respalda esta recomendación es de baja calidad, clasificadas como “recomendaciones condicionales, ya que los ensayos clínicos utilizados para la formulación de las recomendaciones cuentan con limitaciones metodológicas importantes. Por lo tanto, se sugiere que las recomendaciones que aporta la GPC sean consideradas con precaución en la toma de decisiones sobre el tratamiento a utilizar en nuestra población de interés.

ii. Revisiones Sistemáticas

Hill D. et al, 2007 – “The Efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow’s milk allergy: a systematic review” (9)

Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la eficacia de las FAA en pacientes con diagnóstico o sospecha de APLV. Los comparadores de interés evaluados en la revisión fueron los siguientes: FAA vs. FEH, FAA vs. Fórmulas a base a proteínas de soya, FAA vs. Leche de vaca o FAA vs. Fórmulas a base a proteína de leche de vaca. Los desenlaces evaluados fueron desenlaces gastrointestinales, dermatológicos, respiratorios, y de crecimiento.

La búsqueda de evidencia se llevó a cabo en diversas bases de datos hasta el 9 de agosto del 2014. Los diseños de estudios incluidos en la búsqueda de evidencia fueron ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados, ensayos clínicos prospectivos y retrospectivos, y estudios observacionales. La pregunta de investigación y el diseño metodológico de la revisión sistemática fue desarrollada a priori. En cuanto a la metodología, la selección de estudios y la extracción de datos fueron llevadas a cabo independientemente por dos revisores. Los criterios de inclusión empleados para la selección de estudios son los siguientes: a) pacientes de todas las edades con buen estado nutricional o desnutridos, con APLV diagnosticada por desafíos alimentarios de doble ciego controlados por placebo o pruebas cutáneas, con sospecha de APLV, o con reacciones inmediatas o tardías a la proteína de leche de vaca mediada o no mediada por IgE; b) estudios que comparen el uso de FAA con fórmulas a base de soya o FEH; c) estudios con desenlaces de cambios en el crecimiento o síntomas gastrointestinales, dermatológicos, respiratorios o comportamiento. Se excluyeron los estudios en animales. En esta revisión se describen las características de los estudios seleccionados, y se presentan los resultados de la evaluación de la calidad de evidencia de los estudios incluidos. Para la evaluación de la calidad se utilizó la escala “Quality of Evidence Quality Assessment Scale” para todos los estudios seleccionados, y la escala “Jadad Assessment” para los ensayos clínicos aleatorizados específicamente. En base a ello, se elaboraron las recomendaciones expuestas.

Los resultados de la búsqueda sistemática incluyeron a 20 estudios que cumplieran con los criterios de selección. De ellos, ocho estudios comparan el uso de FAA y FEH en pacientes con diagnóstico de APLV; cuatro son reportes de casos (Kelso y Sampson 1993, Bruel et al. 1998, Dutau et al. 2001, Siu et al. 2001) y cuatro son ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad metodológica (Isolauro et al. 1995, Niggemann et al. 2001, Sampson et.al. 1992, Caffarelli et al. 2002).

Los cuatro reportes de casos incluidos en la presente revisión sistemática evaluaron el efecto de las FAA en pacientes diagnosticados con APLV y que fracasaron al tratamiento con FEH. Los desenlaces evaluados fueron la presencia de sangre en heces (colitis alérgica), presencia de sangre oculta en heces, dermatitis atópica y diarrea. El tamaño de muestra fue de cinco infantes en total, y el tiempo de seguimiento varió entre un mes y doce meses. Los resultados de los reportes de casos mostraron la suspensión



de presencia de sangre oculta en heces en el transcurso de tres días luego de haber iniciado la alimentación por FAA. Asimismo, se resolvió la presencia de sangre en heces, la dermatitis atópica, y la presencia de diarrea. Además, uno de los reportes de casos mostró la recuperación de la tasa de crecimiento hacia el percentil 50 en un infante con 1 mes de edad, tras la ingesta de FAA por un periodo de cuatro meses. En resumen, estos resultados muestran que el cambio de una FEH a una FAA resolvió en estos casos varios síntomas de alergias alimentarias, incluyendo presencia de sangre en heces, dermatitis atópica y diarrea. Cabe mencionar que los resultados de los reportes de casos no deben ser considerados para la formulación de recomendaciones debido a su baja calidad metodológica. Los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en esta revisión sistemática mostraron cambios en los desenlaces de interés y serán descritos individualmente en la siguiente sección.



La presente revisión sistemática cuenta con limitaciones metodológicas en su elaboración. La revisión no presenta la estrategia de búsqueda detallada, y no menciona las bases de datos utilizadas para la búsqueda de evidencia. Además, se desconoce la inclusión de literatura no publicada dentro de la revisión. No se pudo llevar a cabo un meta análisis de la información extraída, debido a que existe un grado elevado de heterogeneidad en el reporte de los desenlaces clínicos; no obstante, los resultados de las pruebas que evalúan la presencia de heterogeneidad no son presentados en la presente revisión (valor I^2). Respecto a la declaración de conflictos de interés, los autores declaran haber recibido apoyo para la realización de proyectos de investigación previos por parte de Nutricia, una empresa fabricante de fórmulas infantiles. Debido a las limitaciones metodológicas de la propia revisión sistemática y la calidad metodológica de los estudios incluidos dentro de la revisión, se recomienda que los resultados expuestos sean interpretados con cautela en la elección del tratamiento a utilizar en infantes con alergias alimentarias.

iii. Estudios Primarios

Isolauri et al. 1995 – “Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy” (18)

Este ensayo clínico compara el uso de una FAA con una FEH derivada de proteínas de suero de leche en infantes con APLV, con el objetivo de evaluar la eficacia terapéutica y la seguridad del uso de las fórmulas en 45 infantes entre cuatro y ocho meses de edad con APLV. Cabe resaltar que se desconoce si los infantes que fueron alimentados con una FAA habían fracasado anteriormente al tratamiento con una FEH, lo cual es de interés para la población de nuestra pregunta PICO. El estudio se dividió en dos etapas. La primera etapa evaluó la antigenicidad de las FAA y FEH utilizadas en el tratamiento de la APLV. En la segunda etapa se observó los desenlaces clínicos y nutricionales en infantes asignados de manera aleatoria a una de las fórmulas en evaluación. Es importante mencionar que se desconoce el método de aleatorización utilizado para la división de los grupos, no hubo cegamiento de la asignación de la muestra ni tampoco por parte de los participantes, personal, ni asesores del estudio.

Los desenlaces evaluados en el estudio concuerdan con los desenlaces de nuestra pregunta PICO, e incluyen severidad de dermatitis atópica (clasificada según nivel de gravedad por el puntaje SCORAD), peso relativo (en relación a la media del indicador peso para la edad), y talla relativa (en relación a la media del indicador talla para la edad). Estos desenlaces fueron medidos cada dos meses. Los criterios de inclusión para la selección de la muestra son los siguientes: haber reaccionado positivamente a la leche de vaca al desafío alimentario de doble ciego controlado con placebo, no ingerir leche materna, y haber sido prescrito a un tratamiento con fórmulas sustitutas a la leche materna por un periodo mínimo de 6 meses. El estudio no presentó los criterios de exclusión establecidos para la selección de la muestra.

Los resultados del ensayo clínico reportan que no hay una diferencia considerable en el aumento del peso relativo entre los infantes alimentados con las FEH y las FAA ($p=0.09$). Por el contrario, sí se observó una diferencia importante en el aumento de la talla relativa en los infantes alimentados por FAA en comparación a aquellos alimentados con FEH ($p = 0.006$). Con respecto a la severidad de la dermatitis atópica, se observó una reducción substancial en ambos grupos ($p=0.0001$). Cabe mencionar que en el estudio se presentan la media y los intervalos de confianza de los valores iniciales de peso, talla y el puntaje SCORAD de dermatitis atópica de los infantes, pero no los resultados finales, por lo que no se puede calcular la magnitud de la diferencia en los desenlaces, luego de la intervención con las fórmulas. Además, si bien los resultados de los desenlaces del estudio presentan un valor p , no se muestran las medidas del efecto ni sus intervalos de confianza, lo cual no permite estimar los resultados de la intervención ni los valores que se presentarían en la población general.

Este ensayo clínico presenta un alto riesgo de sesgo, según la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. En primer lugar, el estudio

no describe el método de aleatorización utilizado para la división de los grupos que reciben FEH o FAA, no hubo ocultación de la asignación de la muestra, y tampoco presentó cegamiento por parte de los participantes, personal, ni asesores del estudio. En segundo lugar, se desconoce si es que los infantes del estudio han fracasado anteriormente al tratamiento con FEH, por lo que este ensayo no es considerado como evidencia directa que responde a nuestra pregunta PICO en evaluación. En tercer lugar, el estudio no presenta los criterios de exclusión para la selección de la muestra. Por último, el ensayo clínico no presenta las medidas de los efectos con sus intervalos de confianza, por lo que se desconoce los resultados inferenciales del estudio. Por lo tanto, las afirmaciones de este estudio acerca de los desenlaces de interés (aumento de peso, aumento de talla, reducción de la severidad de dermatitis) no pueden ser utilizadas de manera directa para establecer conclusiones sobre la efectividad del uso de las FAA como método terapéutico en infantes que han fracasado previamente al tratamiento de alergias alimentarias severas con FEH.



Niggemann et al. 2001 – “Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow’s milk allergy/intolerance and atopic dermatitis” (19)



Este ensayo clínico es un estudio prospectivo, controlado y multi-céntrico que compara los efectos de las FAA en comparación a las FEH en los síntomas clínicos y crecimiento de 73 infantes, de uno a diez meses de edad, con dermatitis atópica y alergia o intolerancia a la proteína de leche de vaca. Los infantes fueron asignados de manera aleatoria al consumo de una FEH (n=42) o una FAA (n=31) durante 6 meses. Cabe resaltar que se desconoce si es que la población en estudio concuerda con la población de la pregunta PICO en evaluación, que incluye a infantes que han fracasado previamente al tratamiento con una FEH. Además, no se presentan los criterios de exclusión para la selección muestral, no se describe el método de aleatorización utilizado para la asignación de la muestra, ni el uso de métodos para el ocultamiento de asignación. Tampoco se establecieron métodos para el cegamiento de los participantes ni de los asesores y evaluadores del estudio.

Los desenlaces primarios del estudio incluyen la severidad de eczemas (según puntaje SCORAD), la concentración total de IgE, y la concentración total de IgE específicos para la proteína de leche de vaca. Los desenlaces secundarios incluyen síntomas gastrointestinales, el indicador peso para la talla, y la talla. Estos últimos concuerdan con los desenlaces de interés de la pregunta PICO en evaluación. No se establece la frecuencia de medición de los desenlaces en la población.

Los resultados muestran una mejora en la severidad de los eczemas en los pacientes de ambos grupos, con una reducción en la media del puntaje SCORAD de 24.6 (95% IC 20.1-29) al inicio del estudio, y 10.7 (95% IC 7.1-14.2) luego de seis meses de intervención en la muestra (no se reportan los valores p). En el caso del indicador talla para la edad, los autores describen una evolución fue estable y similar en los grupos

evaluados; sin embargo, estos resultados no fueron reportados utilizando métodos estadísticos. Respecto a la talla, se observó un aumento estadísticamente significativo únicamente en el grupo de infantes alimentados por FAA ($p < 0.04$) (no se reporta la medida del efecto ni los intervalos de confianza). Cabe mencionar que en el estudio no se presentan la media ni los intervalos de confianza de los valores iniciales ni finales del peso y talla de los infantes, por lo que no es posible calcular la magnitud de la diferencia luego de la intervención. Además, los resultados del estudio no presentan un valor p junto con una media y su intervalo de confianza para cada desenlace, por lo que no se puede estimar la precisión y la robustez de los resultados, ni cuáles serían los rangos entre los cuales se encontrarían los valores de los desenlaces en la población general.

Este ensayo clínico presenta alto riesgo de sesgo según la herramienta de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane. La metodología del ensayo no describe los métodos utilizados para la aleatorización de la muestra y no presenta los criterios de exclusión para la selección de la muestra. Asimismo, en el ensayo no se emplearon métodos para el ocultamiento de la asignación, y no hubo cegamiento de los participantes ni de los ejecutores del estudio. Además, es importante recalcar que este ensayo clínico no es evidencia directa para nuestra pregunta PICO en evaluación, debido a que se desconoce si la muestra incluye a infantes que no han respondido al tratamiento previo con las FEH. Cabe mencionar también que los resultados del estudio son presentados de manera parcial, utilizando métodos estadísticos incompletos. Por lo tanto, además de que el ensayo clínico no haya sido elaborado en nuestra población de interés, los resultados presentados en el estudio no pueden ser interpretados directamente para la elaboración de las conclusiones sobre el uso de FAA en infantes que han fracasado al tratamiento de alergia alimentaria severa con las FEH.

Sampson et al. 1992 – “Safety of an Amino Acid-Derived Infant Formula in Children Allergic to Cow Milk” (20)

El siguiente ensayo clínico es un ensayo *cross-over* de prueba de tolerancia alimentaria, que tiene como objetivo determinar la seguridad de una FAA (Neocate) en comparación a una fórmula estándar y una FEH como comparador (Nutramigen). La población inicial del estudio fueron 28 infantes diagnosticados con APLV, con un rango de edad de 11 meses a 12 años, de los cuales seis fueron excluidos por haber presentado reacciones anafilácticas al consumir leche de vaca, y dos fueron excluidos por no reaccionar a las pruebas de tolerancia con leche de vaca. Se desconoce si es que los infantes que conformaron la población del estudio habían fracasado previamente al tratamiento con FEH. Se realizaron dos pruebas diarias de tolerancia alimentaria en cada paciente, una de leche de vaca o FAA (Neocate) y otra de la FEH utilizada como comparador (Nutramigen), pero se desconoce el tiempo de duración del estudio y las dosis utilizadas. El orden de las pruebas se determinó de manera aleatoria y fueron desarrolladas a doble ciego. Se evaluó el desenlace clínico de tolerancia a las fórmulas empleadas, mediante

el desarrollo de síntomas clínicos como vómitos, síntomas gastrointestinales, síntomas dermatológicos, y síntomas respiratorios.

Los resultados del ensayo clínico muestran que de los 20 pacientes que presentaron reacciones alérgicas a la proteína de leche de vaca, 17 desarrollaron reacciones asociadas a síntomas dermatológicos, ocho presentaron síntomas gastrointestinales y 16 mostraron síntomas respiratorios; sin embargo, estos resultados no son diferenciados según el tipo de fórmula ingerida. Los autores describen que de los infantes expuestos a la FEH, solo un infante presentó reacción alérgica inmediata con síntomas gastrointestinales, dermatológicos y respiratorios, mientras que no se reportó ninguna reacción alérgica inmediata con la FAA. Todos los resultados del estudio son reportados de manera descriptiva y no presentan las medidas de efecto u otro resultado estadístico. Por lo tanto, estos resultados no pueden ser interpretados y no presentan información relevante para responder a la pregunta PICO en evaluación.

Este ensayo clínico presenta limitaciones importantes en su elaboración. Al inicio del estudio hubo un grupo importante de muestra que abandonó el ensayo clínico (28%), lo que pudo afectar los desenlaces evaluados. Asimismo, en la metodología del estudio no se detalla el periodo de *washout* utilizado en las intervenciones, por lo que los resultados pueden verse afectados por un inadecuado manejo de las fórmulas. Además, no se desarrolló el análisis estadístico descrito en la metodología, y los resultados se presentan únicamente de manera descriptiva, razón por la cual no pueden ser interpretados. Es importante mencionar también que el estudio evalúa únicamente antigenicidad y tolerancia de las fórmulas, pero no presenta otros desenlaces de interés incluidos en la pregunta PICO en evaluación. Por lo mencionado anteriormente, y por el hecho de que la población en estudio no corresponde a la población de interés de la pregunta PICO, los resultados de este ensayo clínico no pueden ser utilizados para la formulación de recomendaciones sobre el uso de las fórmulas en pacientes con alergia alimentaria severa que han fracasado al tratamiento con las FEH.

Caffarelli et al. 2002 – “Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy” (21)

Este ensayo clínico de tipo *cross-over* tiene como objetivo determinar la tolerancia y alergenicidad de fórmulas a base a proteína parcialmente hidrolizada, FEH derivada de caseína, FEH derivada de proteína de suero de leche, y FAA en 20 infantes con una media de edad de 2 años y 7 meses, diagnosticados con APLV mediada por IgE. Se realizaron pruebas de tolerancia alimentaria, pruebas cutáneas y dosaje de IgE tras la ingesta de las cuatro fórmulas infantiles. Los desenlaces clínicos evaluados incluyen IgE específicos a la proteína de leche de vaca, y la presencia de vómitos, diarreas, eczema, síntomas dermatológicos, síntomas respiratorios e hipotensión, lo cual corresponde a los desenlaces de interés de nuestra pregunta PICO



Las pruebas de tolerancia alimentaria fueron de doble ciego, controladas por una fórmula infantil a base de proteínas de soya, y se desarrollaron en orden aleatorio en un hospital. Se administraron dosis crecientes de las fórmulas cada 20 minutos en días diferentes. No obstante, en el estudio no se presentan las dosis de las fórmulas administradas a los infantes. Los pacientes fueron observados por 5 horas luego de la ingesta de la fórmula en caso aparecieran síntomas relacionados a alergia alimentaria.

Los autores reportan que nueve niños presentaron reacciones alérgicas durante las pruebas de tolerancia, tres niños de 16 reaccionaron a la prueba de tolerancia de la FEH en base a proteínas de suero de leche, dos de 10 niños a la FAA, y uno de 16 niños a la FEH en base a caseína. Además, los niños que reaccionaron a las FEH no mostraron ninguna reacción alérgica al ingerir la FAA. Respecto a la velocidad de aparición de los síntomas, las FEH provocaron reacciones inmediatas con la presentación de vómitos y diarreas, mientras que la FAA provocó únicamente reacciones tardías con la aparición de eczemas. No se describe la severidad de las reacciones, aunque se le adjudica mayor severidad a las reacciones alérgicas inmediatas. Todos los desenlaces del estudio son reportados de manera descriptiva, ya que no se presentan valores de media, intervalos de confianza, ni valores p.

Este ensayo clínico es de baja calidad metodológica. A pesar de que el diseño de estudio está mejor elaborado que otros ensayos (presenta doble ciego y es aleatorizado) no se calcularon estimados concretos que muestren una diferencia en la tolerancia y antigenicidad entre las fórmulas en evaluación. Asimismo, debido a que los desenlaces del estudio son reportados de forma descriptiva, no se pueden estimar cuáles serían los resultados en la población en general. Además, este ensayo clínico no ha sido desarrollado en la población de interés de la pregunta PICO, ya que se desconoce si es que los niños incluidos han fracasado anteriormente al tratamiento con FEH. Por lo tanto, la evidencia del estudio es incierta y no ayuda a responder nuestra pregunta PICO en evaluación.

V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia científica encontrada a la fecha (Julio 2016) con respecto a la eficacia y seguridad del uso de fórmulas nutricionales a base de aminoácidos libres (FAA) como tratamiento en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa que han fracasado al tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH). Tras la búsqueda se encontró evidencia directa e indirecta que responde a nuestra pregunta PICO de interés. Se seleccionaron cinco guías de práctica clínica (GPC) que formulan recomendaciones acerca del uso de las FAA en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca (APLV), una revisión sistemática, y cuatro ensayos clínicos que comparan el uso de las FEH frente a las FAA para el tratamiento en infantes con alergia alimentaria en general.

Con respecto a la metodología de los estudios evaluados, dos GPC son consideradas como de buena calidad metodológica (EAACI 2014 y WAO 2010), mientras que tres son de baja calidad metodológica (ESPHGAN GI 2012, Ministerio de Salud de Chile 2012, Kemp et al., 2008), ya que sus recomendaciones están basadas únicamente en consensos, opiniones de expertos o se desconocen los estudios que sustenten dichas recomendaciones. La guía de la EAACI recomienda el uso de las FAA en infantes con alergia alimentaria severa que no respondan al tratamiento con las FEH. De igual manera, las tres guías de baja calidad metodológica sugieren el uso de las FAA cuando el tratamiento con las FEH ha fallado. En el caso de la guía de la WAO, esta recomienda el uso de las FAA; pero no hace referencia a la población que ha fracasado al tratamiento con las FEH. Tanto la revisión sistemática, como las GPC de EAACI y WAO, sustentan las recomendaciones mencionadas en base a 4 ensayos clínicos aleatorizados (Isolauri et al. 1995 y Niggemann et al. 2011, Sampson et al. 1992 y Caffarelli et al. 2002).

Por un lado, Isolauri et al. y Niggemann et al., evaluaron desenlaces clínicamente relevantes incluyendo dermatitis atópica, peso y talla, luego del consumo de las FAA, FEH, y otras fórmulas infantiles. En estos estudios se observó una disminución considerable de la dermatitis atópica, y uno de ellos sugiere un aumento importante en la talla de los infantes alimentados con una FAA (18). Sin embargo, los resultados de estos estudios no presentaron las medidas del efecto y el intervalo de confianza junto con los valores p, por lo que no se puede estimar la robustez, precisión, ni la magnitud del efecto que tuvo el consumo de las fórmulas en los desenlaces evaluados. Por otro lado, Sampson et al. y Caffarelli et al. evaluaron únicamente antigenicidad y tolerancia, los cuales no fueron desenlaces clínicamente relevantes ni de interés de nuestra pregunta PICO. Los resultados de estos dos últimos estudios reportan menor cantidad de reacciones alérgicas en los infantes que recibieron FAA, en comparación con el grupo que recibió FEH. No obstante, estos resultados se presentan de manera descriptiva, y no permiten calcular cuáles serían los rangos entre los cuales se encontrarían los valores de los desenlaces en la población general.



Además, según la herramienta para evaluar riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, los cuatro ensayos clínicos evaluados presentan un alto riesgo de sesgo. Más aún, ninguno de estos estudios evalúa el uso de FAA en infantes que han fracasado al tratamiento previo con las FEH. Cabe mencionar que la GPC de EAACI recomendó el uso de FAA posterior a la terapia con FEH debido al fracaso a este último tratamiento; sin embargo los ensayos clínicos sobre los que se sustenta esta recomendación no evalúan ni concluyen esta opción de tratamiento. Por lo tanto, no contamos con evidencia directa que responda a la pregunta PICO en evaluación. Debido a los argumentos mencionados, los resultados de estos ensayos clínicos deben ser considerados con precaución en la toma de decisiones sobre el tratamiento a utilizar en infantes con alergia alimentaria severa que han fracasado al tratamiento con las FEH.



A través de la evidencia científica evaluada, se puede deducir únicamente por plausibilidad biológica, que las FAA y las FEH son efectivas en el tratamiento de infantes con alergias alimentarias severas. Esto se debe a que debido a la falta de ensayos clínicos de buena metodología, no se puede afirmar que existen efectos significativamente diferentes entre las dos para los desenlaces de interés de nuestra pregunta PICO. No obstante, se considerarán las FAA como opción de tratamiento en alergia alimentaria severa, ya que se afirma según opinión de expertos y conceptos teóricos, que estas fórmulas presentarían un menor nivel de antigenicidad en comparación con las FEH y por consiguiente, una mejor tolerancia al tratamiento por parte del paciente.



Finalmente, los especialistas en pediatría entre los autores del presente dictamen, declaran que es necesario disponer de una fórmula para los infantes con alergia alimentaria severa que fallan al tratamiento con FEH, para evitar que los síntomas persistan y que se presenten consecuencias severas que afecten su salud. Según los especialistas, entre estas consecuencias se incluyen, la anemia ferropénica severa y una disminución significativa en los indicadores de crecimiento cuando los síntomas no son controlados. Además, a largo plazo estas afecciones conllevarían a alteraciones en el desarrollo cognitivo y psicomotor del niño. Se debe considerar que se trata de una población de pacientes muy vulnerable cuyo desarrollo a futuro depende de una adecuada nutrición y, por ende, del adecuado tratamiento de las alergia alimentaria durante los primeros años de vida.

VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el beneficio de las fórmulas nutricionales a base de aminoácidos libres (FAA) en pacientes con alergia alimentaria severa que han fracasado al tratamiento con fórmulas nutricionales a base de proteína extensamente hidrolizada (FEH).
- Se ha identificado evidencia proveniente de cinco guías de práctica clínica (GPC), una de alta calidad y tres de baja calidad metodológica en las que se recomendó, en base a ensayos clínicos aleatorizados de baja calidad metodológica, consensos y opinión de expertos, el uso de las FAA en aquellos infantes con alergia alimentaria severa que han fracasado previamente al tratamiento con FEH.
- Los ensayos clínicos descritos no evidencian diferencias significativas en los desenlaces de interés de nuestra pregunta PICO (dermatitis atópica, peso y talla) entre ambas fórmulas FEH y FAA. Además, esta evidencia es finalmente indirecta para nuestra población de interés, ya que no se estudia la población de pacientes que hayan fracasado al tratamiento con FEH.
- No obstante, se considerará las FAA como única opción de tratamiento en infantes con alergia alimentaria severa que han fallado al tratamiento con las FEH, ya que actualmente no se encuentra disponible otra opción de tratamiento luego de dicha falla.
- A pesar que la evidencia es muy escasa, los expertos en pediatría han observado en su experiencia clínica, que la ingesta de las FAA podría contrarrestar el impacto a largo plazo en cuanto a problemas cognitivos y psicomotores en los infantes con alergia alimentaria severa sin manejo adecuado. Debido a ello, los expertos tienen la opinión que las FAA constituirían una alternativa terapéutica en los pacientes cuyos síntomas clínicos de alergia alimentaria severa persistan a pesar del uso de las FEH.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula nutricional a base de aminoácidos en pacientes con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE cuya sintomatología severa persiste a pesar del uso de FEH según Anexo 01. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



VII. . RECOMENDACIONES

Luego de usada la fórmula se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y la evolución clínica de cada paciente según lo estipulado en el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016 y luego elevado al IETSI.



El primer informe debe ser remitido a las 4 semanas de haber sido utilizado las fórmulas nutricionales a base de aminoácidos libres, el segundo informe de seguimiento a las 16 semanas, y a las 24 semanas y deberá contener de manera sistemática la siguiente información:

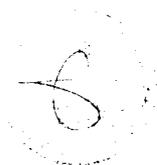


Desenlaces Clínicos a reportar (cualquiera de los siguientes):

- **Gastrointestinales**
 - Falla de crecimiento debido a:
 - diarrea crónica o
 - regurgitaciones o
 - vómitos o
 - rechazo alimentario
 - Anemia por deficiencia de hierro por pérdida oculta o macroscópica de sangre
 - Enteropatía perdedora de proteína (hipoalbuminemia)
 - Enteropatía o colitis ulcerosa grave según endoscopia/histología
- **Dermatológicos:**
 - Dermatitis atópica grave o exudativa con hipoalbuminemia o falla de crecimiento anemia por deficiencia de hierro.
- **Respiratorios:**
 - Laringoedema u obstrucción bronquial con dificultad respiratoria
 - Reacciones sistémicas: shock anafiláctico

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014 Aug y 69(8):1008-25.
2. Guideline for the Diagnosis and Management of Food allergy in the United States. Boyce J, Assa'ad A, Wesley Burks A, Jones S, et al. s.l. : *J Allergy Clin Immunol.* , 2010 Dec, Vols. S1-58., 126(6 0).
3. Food allergy: a practice parameter. Chapman J, Bernstein L, Lee R, Oppenheimer J, et al. s.l. : *Ann Allergy Asthma Immunol.* , 2006 Mar, Vols. S1-68., 96.
4. Schneider J, Newberry S, Riedl M, Bravata D, et al. Prevalence, Natural history, Diagnosis and Treatment of Food Allergy: a systematic review of the evidence. RAND Corporation . [En línea] 2010. [Citado el: 9 de mayo de 2016.] http://www.rand.org/pubs/working_papers/WR757-1.html.
5. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: a systematic review. Schneider Chafen, Newberry S, Riedl M, Bravata D, et al. s.l. : *JAMA.*, 2010, Vols. 303(18):1848-1856.
6. EAACI: Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy . *Immunology, European Academy of Allergy and Clinical.* s.l. : *Allergy* , 2014 , Vols. 69(8):1008-25.
7. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, et al. s.l. : *Pediatr Allergy Immunol.* , 2010 Jul, Vols. 21 Suppl 21:1-125.
8. Hypoallergenic infant formulas. Aug, American Academy of Pediatrics-Committee on Nutrition. 346-9., s.l. : *Pediatrics*, 2000, Vol. 106.
9. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. . Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. s.l. : *Clin Exp Allerg*, 2007 Jun, Vols. 37(6):808-22.
10. Hypoallergenic Formulas: optimal choices for treatment versus prevention. S., Bahna. s.l. : *Ann Allergy Asthma*, 2008, Vols. 101:453-459.
11. Fórmulas infantiles especiales. G. Tamayo López, A. Sáenz de Urturi et al. s.l. : *An Esp Pediatr*, 1997, Vols. 47:455-46.



12. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. . Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, et al. s.l. : J Pediatr Gastroenterol Nutr. , 2012 Aug, Vols. 55(2):221-9.
13. Arancibia E, Araneda C, Becerra C, Borzutzky A, et al. Ministerio de Salud de Chile. Guía Clínica: Alergia a la Proteína de Leche de Vaca. . [En línea] [Citado el: 09 de mayo de 2016.] <http://www.minsal.cl/portal/url/item/dd7c4cf4c183c58de040010165016b2a.pdf> .
14. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion. Kemp A, Hill D, Allen K, Anderson K, et.al. s.l. : MJA, 2008, Vols. 188: 109-112. .
15. The epidemi-ology of food allergy in Europe: a systematicreview and meta-analysis. . Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, MuraroA, Werfel T, Cardona V et al. s.l. : Allergy , 2014;69:62–75.
16. The diagnosis of food allergy:a systematic review and meta-analysis. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. s.l. : Allergy, 2014, Vols. 69:76–86.
17. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, MuraroA, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K et al. s.l. : Allergy, 2014, Vols. 69:159–167.
18. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid-derived formulas in infants with cow milk allergy. . Isolauri E, Sütas Y, Mäkinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. s.l. : J Pediatr. , 1995 Oct, Vols. 127(4):550-7.
19. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino-acid-based formula in infants with cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. . Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. s.l. : Pediatr Allergy Immunol. 2001 Apr, Vols. 12(2):78-82.
20. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. . Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent. s.l. : J. Pediatrics. , 1992 Sep, Vols. 90(3):463-5.
21. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. Caffarelli C1, Plebani A, Poesi C, Petroccione T, et al. Clin Exp Allergy. 2002 Jan, Vols. 32(1):74-9.



22. Food allergy among children in the United States. Branum A, Lukacs S. s.l. : Pediatrics., 2009 Dec, Vols. 124(6):1549-55.

23. Japanese Guideline for Food Allergy . Uriso A, Ebisawa M, Ito K, Aihara Y, et al. s.l. : Allergology International , 2014, Vols. 63:399-419.

24. EAACI: Food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Immunology, Euroepan Academy of Allergy and Clinical. s.l. : Allergy, 2014 Aug, Vols. 69(8):1008-25.

25. National Institute for Health and Care Excellence. Cow's milk protein allergy in children. Cow's milk protein allergy in children. [En línea] 2015 . [Citado el: 10 de mayo de 2016.] <http://cks.nice.org.uk/cows-milk-protein-allergy-in-children>.

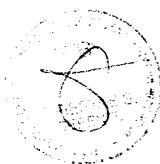
26. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Vandenplas Y, Brueton M, Dupong C, Hill D, et.al. s.l. : BMJ, Apr 2007.



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

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

Diagnóstico/condición de salud	Paciente con alergia alimentaria mediada o no mediada por IgE (incluye alergia o intolerancia a la proteína de la leche de vaca) <u>severa</u> , que no consuma leche materna y que haya demostrado intolerancia con persistencia de síntomas luego de por lo menos un mes de iniciado tratamiento con fórmula a base de proteína extensamente hidrolizada (Historia clínica y /o reporte de farmacia).
Grupo etario	Niños de 0 a 7 años de edad
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	08 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	El médico solicitante* debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> • Que el paciente ha recibido fórmula extensamente hidrolizada por lo menos un mes por historia clínica y/o reporte de farmacia. • Acreditar la persistencia de la sintomatología relacionada a alergia alimentaria, a pesar de haber estado recibiendo fórmula extensamente hidrolizada, siendo uno o más de los siguientes signos y síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea crónica (especificar) • Constipación • Dolor abdominal • Reflujo gastroesofágico, vómitos y/o cólicos • Hipoalbuminemia severa • Enteropatía grave • Obstrucción bronquial con dificultad respiratoria • Eczema atópico grave • Falla del crecimiento





	<ul style="list-style-type: none">• Anemia por deficiencia de hierro o pérdida de sangre oculta.
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none">• Dosaje de IgE (IgE específica para alimentos)• Dosaje de hemoglobina• Evaluación del estado nutricional (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad).• Evaluación del neurodesarrollo• Exámenes para descartar diagnósticos diferenciales pueden ser alguno de los siguientes:<ul style="list-style-type: none">• Examen coprológico funcional• Tolerancia a antígenos alimentarios• Otros de acuerdo a la sintomatología presente, que el Comité Farmacoterapéutico considere pertinente.
Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015	<ul style="list-style-type: none">• Evaluación de la persistencia de síntomas al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.• Dosaje de IgE (IgE específica para alimentos) al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.• Dosaje de hemoglobina al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.• Evaluación nutricional mensualmente de iniciada la fórmula (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad)• Evaluación del neurodesarrollo cada seis meses de iniciado el tratamiento. <p>El reporte de resultados deberá ser presentado cada seis meses de iniciado el tratamiento para evaluar la continuidad del tratamiento de forma oportuna.</p>

* El médico solicitante debe pertenecer a la Unidad de Nutrición Pediátrica o unidad similar, de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.