



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° 018-SDEPF y OTS-DETS-IETSI-2016  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE FÓRMULA A BASE DE AMINOÁCIDOS  
LIBRES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON SINDROME DE INTESTINO  
CORTO Y/O FALLA INTESTINAL**

**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**

*Noviembre, 2016*



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

## 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 de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías- IETSI - ESSALUD
3. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
4. María Claudia Picasso Bouroncle- Equipo Técnico Evaluador de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías – IETSI – ESSALUD
5. Francis Rojas Rodríguez - Equipo Técnico Evaluador de la Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías – IETSI - ESSALUD
6. Marco Antonio Morales Acosta - Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



## CONFLICTO DE INTERÉS.

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



## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud-EsSalud

## CITACIÓN

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de fórmula a base de aminoácidos libres en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y/o falla intestinal. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016. Lima-Perú. 2016.

## LISTA DE ABREVIATURAS

FAA	Fórmula a base de aminoácidos libres
FEH	Fórmula extensamente hidrolizada
SIC	Síndrome intestino corto
FI	Falla intestinal
NPT	Nutrición parenteral total
NE	Nutrición enteral
NP	Nutrición parenteral
NICE	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
AHRQ	Agencia para la Investigación en Salud y Calidad
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
ESPEN	Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice



# CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO .....	5
II.	INTRODUCCIÓN .....	7
	A. ANTECEDENTES .....	7
	B. ASPECTOS GENERALES .....	9
	C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS .....	11
III.	METODOLOGÍA .....	13
	A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	13
	B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA .....	13
	C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	14
IV.	RESULTADOS .....	15
	A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA .....	15
	B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	16
	C. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA .....	17
	Serie de casos .....	17
	Ensayos clínicos no publicados .....	19
V.	DISCUSIÓN .....	21
VI.	CONCLUSIONES .....	24
VII.	RECOMENDACIONES .....	26
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	27
	ANEXO N°1 – Condiciones de uso .....	29



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La presente evaluación de tecnología sanitaria presenta la evidencia científica encontrada acerca del uso de fórmula a base de aminoácidos libres (FAA) en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no responden al tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH).
- Las FAA son fórmulas hipoalergénicas, también conocidas como fórmulas elementales, que están diseñadas para pacientes que requieren ingerir proteínas en su estructura más simple con el objetivo de evitar complicaciones de su enfermedad de base. Estas fórmulas aportan el nitrógeno en forma de L-aminoácidos, y poseen un perfil nutricional completo debido a que se les añade mezclas de micronutrientes con el fin de asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo del paciente.
- El tratamiento nutricional del SIC y FI depende de la causa de extracción intestinal, el fragmento del intestino extraído, el grado de adaptación del intestino delgado, entre otros factores. El objetivo del tratamiento nutricional es lograr la adaptación intestinal de manera progresiva mediante la nutrición vía enteral (NE) y/o oral. La importancia de la NE en el tratamiento nutricional radica en que promueve la adaptación intestinal, reduce la dependencia de la nutrición parenteral (NP) y la tasa de complicaciones asociadas, y tiene un alto impacto en el desarrollo y crecimiento de los niños.
- La evidencia encontrada sobre el uso de FAA en pacientes con SIC que no responden al tratamiento con FEH es escasa. En la presente evaluación se encontró un estudio descriptivo de serie de casos que evaluó la eficacia en el destete de la nutrición parenteral y en la reducción de síntomas gastrointestinales en pacientes pediátricos alimentados con una FAA, y un ensayo clínico no publicado que tiene como objetivo evaluar la tolerancia y el tiempo en que se logra el destete de la nutrición parenteral al ingerir una FAA en comparación a una FEH. Debido a que esta evidencia científica no es de buena calidad y no permite formular conclusiones sobre cuál es el mejor tratamiento a emplear, se recurre a la opinión de los expertos en pediatría.
- En la práctica clínica, según opinión de especialistas en pediatría, la ingesta de FAA disminuiría el flujo fecal, la distensión abdominal y/o el residuo gástrico en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con las FEH. Además, generaría un adecuado aumento del peso y la talla, y disminuiría el volumen de infusión de la nutrición parenteral hasta llegar al destete, y los síntomas carenciales ocasionados por la deficiencia de nutrientes.





- Debido a ello, el experto en pediatría tiene la opinión de que las FAA son el mejor método terapéutico a emplear en los pacientes con SIC que no toleran las FEH, para evitar las carencias nutricionales y las consecuencias que traen a futuro.
- El Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la FAA en pacientes con SIC y/o FI que no responden al tratamiento con FEH. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.




## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del producto nutricional Fórmula a base de aminoácidos libres (FAA) respecto a su uso en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y/o falla intestinal. Se realiza esta evaluación a solicitud de la Dra. Martha Rocío Campos Benavente y la Dra. Hilda Paitanmala Montero, 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 cuatro solicitudes de uso fuera del petitorio de la fórmula a base de aminoácidos libres según las siguientes preguntas PICO:

P	Recién nacidos y niños con diagnóstico de síndrome de intestino corto (anatómico o funcional)
I	Fórmula elemental a base de aminoácidos libres
C	Fórmula infantil estándar
O	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejorar el proceso de adaptación intestinal</li> <li>• Incremento de vía parenteral</li> <li>• Suspensión de nutrición parenteral total</li> <li>• Lograr curva ponderal ascendente</li> </ul>



P	Niño pequeño con patología que afecta la función intestinal: intestino corto, enfermedad inflamatoria intestinal, y desnutrición severa.
I	Nutrición enteral con fórmula pediátrica especializada de aminoácidos libres (fórmula elemental)
C	Nutrición parenteral
O	Con la nutrición pediátrica, que es más fisiológica, hay menos riesgo de complicaciones, en comparación con la nutrición parenteral.

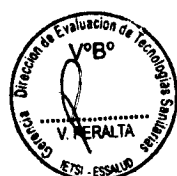
P	Infantes y niños con diagnóstico de síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) y/o falla intestinal.
I	Administrar nutrición enteral con fórmula elemental a base de aminoácidos libres inicialmente trófica luego de progresar volumen gradualmente paralelamente a NPT

<b>C</b>	Pacientes que reciben nutrición enteral precozmente presentan mejor adaptación intestinal versus los que únicamente reciben nutrición parenteral
<b>O</b>	Mejorar el trofismo intestinal, el proceso de adaptación intestinal a fin de disminuir la nutrición parenteral y evitar las complicaciones de esta.

<b>P</b>	Niños pequeños con síndrome de intestino corto post quirúrgico y/o funcional y desnutrición asociada
<b>I</b>	Nutrición enteral precoz con fórmula pediátrica especial de aminoácidos libres
<b>C</b>	Nutrición Parenteral
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menos complicaciones por uso prolongado de NPT.</li> <li>• Alta precoz: la nutrición enteral precoz favorece la adaptación intestinal</li> </ul>

Luego de reuniones técnicas con los médicos especialistas y el equipo técnico del IETSI, se ajustaron los términos de la pregunta PICO original para llegar a un acuerdo que además de satisfacer la necesidad del caso del paciente que originó la solicitud, facilite la búsqueda de la evidencia científica de una manera sistemática y consistente, tratando de evitar los sesgos de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es:

<b>P</b>	Pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (anatómico o funcional) y/o falla intestinal que no responden al tratamiento con una fórmula extensamente hidrolizada.
<b>I</b>	Fórmula a base de aminoácidos libres
<b>C</b>	Fórmula extensamente hidrolizada
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Flujo fecal</li> <li>• Trofismo intestinal</li> <li>• Adaptación intestinal</li> <li>• Estado nutricional: peso y talla</li> <li>• Tiempo de destete de nutrición parenteral</li> </ul>





## B. ASPECTOS GENERALES

El Síndrome de Intestino Corto (SIC) es el resultado de una resección quirúrgica, defectos congénitos, o pérdida de absorción asociada a enfermedad, y se caracteriza por una longitud insuficiente de intestino funcional incapaz de mantener balances proteicos, energéticos, de fluidos, de electrolitos y de micronutrientes (1) (2) (3). Aunque no existe una longitud del intestino remanente exacta para ser considerado un SIC, se propone una longitud menor a 200 cm (1). Se han identificado tres categorías de SIC que incluyen: 1) yeyunostomía distal sin continuidad de colon, 2) anastomosis yeyuno-colónica sin válvula ileocecal y una parte del colon en continuidad, y 3) anastomosis yeyuno-ileal con válvula ileocecal y el colon en continuidad (4). Las causas de SIC varían según grupo etario, siendo la enterocolitis necrotizante la causa principal en infantes, traumas y tumores malignos en niños, y SIC post-operatorio, enfermedad vascular mesentérica, cáncer/irradiación, y enfermedad de Crohn en los adultos (5). Debido a la característica propia de la enfermedad, los pacientes con SIC presentan deficiencia intestinal y pueden desarrollar falla intestinal (FI). Se desconoce la incidencia de SIC en países de América Latina. En Canadá se estima una incidencia de 24.5 por 100,000 nacidos vivos por año (6), mientras que en el Reino Unido la incidencia se reduce de dos a tres por un millón de nacidos vivos por año(7).

El SIC es la causa más común de FI. La FI se define como la reducción de la función intestinal por debajo del mínimo necesario para la absorción de la cantidad adecuada de macronutrientes y/o agua y electrolitos, de manera que la suplementación intravenosa es necesaria para mantener un adecuado estado de salud y/o crecimiento (2). La FI puede ser aguda, aguda prolongada, o crónica, en el caso de que los pacientes requieran de suplementación intravenosa por meses o años, y puede ser reversible o no.

El tratamiento nutricional del SIC y FI depende de la causa de extracción intestinal, el fragmento del intestino extraído, el grado de adaptación del intestino delgado, entre otros factores (8). El objetivo del tratamiento nutricional es revertir la falla intestinal a una deficiencia intestinal en donde no se requiere de suplementación intravenosa para mantener un adecuado estado de salud y/o crecimiento (2). Una vez alcanzada la deficiencia nutricional, se inicia el tratamiento mediante nutrición enteral (NE) con el objetivo de promover la adaptación intestinal.

La adaptación intestinal es un proceso natural compensatorio que ocurre después de una extensa resección intestinal, en donde cambios estructurales y funcionales en el intestino remanente mejoran la absorción de nutrientes y fluidos (9). En la adaptación intestinal se evidencia un aumento del diámetro y superficie intestinal, y por ende, mayor absorción intestinal (1). El grado de adaptación intestinal está relacionado con la longitud de la resección intestinal y la anatomía del intestino remanente (10). Asimismo, existen otros factores que afectan el proceso de adaptación intestinal como

la edad del paciente, la presencia de la válvula ileocecal y colon, y la enfermedad de base (11).

Para lograr la adaptación intestinal en pacientes con SIC y/o FI es necesario estimular el tracto gastrointestinal mediante la nutrición vía oral o enteral (12). Inmediatamente después de la resección intestinal es inevitable el uso de la nutrición parenteral total (NPT) como método de infusión de nutrientes (10); sin embargo, se debe iniciar la NE apenas se muestren signos de tolerancia enteral para reducir la dependencia de la nutrición parenteral (NP) y la tasa de complicaciones asociadas al uso prolongado de NP (12)(8)(13)(14). Aunque se conocen los beneficios de la NE en el SIC, existen controversias sobre cuál es el óptimo régimen de NE a emplear. Los puntos en debate incluyen el momento de inicio de la NE, la técnica de alimentación a utilizar, la vía de administración de los nutrientes, la velocidad de progresión de la NE y la elección del tipo de fórmula a utilizar (12)(10). Las fórmulas nutricionales que pueden ser utilizadas para la NE son las fórmulas poliméricas, fórmulas parcialmente hidrolizadas, fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH), y las fórmulas a base de aminoácidos libres (FAA). Además, la leche materna es también considerada como una alternativa de tratamiento.



## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Las fórmulas a base de aminoácidos libres (FAA) son fórmulas hipoalergénicas que están diseñadas para pacientes que requieren ingerir proteínas en su estructura más simple con el objetivo de evitar complicaciones de su enfermedad de base. Estas fórmulas aportan el nitrógeno en forma de L-aminoácidos razón por la cual son consideradas como fórmulas elementales (1). Las FAA poseen un perfil nutricional completo debido a que se les añade mezclas de micronutrientes con el fin de asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo del paciente (2). Cabe mencionar que la composición nutricional de las FAA puede variar según el grupo etario para la cual están dirigidas y la enfermedad base de los pacientes que la van a consumir.

Estas fórmulas son fabricadas mediante calor e hidrólisis enzimática con el objetivo de romper las cadenas grandes de aminoácidos en aminoácidos libres. Así, hay un aumento en la absorción intestinal de los aminoácidos sin requerir de procesos digestivos, y por ende, mayor reposo intestinal (1). Además, hay una reducción en la antigenicidad de las fórmulas, por lo que son toleradas por la mayoría de pacientes con alergia a la proteína de la leche de vaca (3) u otras alergias alimentarias. Las desventajas de este tipo de fórmula incluyen un costo elevado, un sabor desagradable, y una alta osmolaridad.

Las FAA están indicadas para pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, intestino corto, síndrome de malabsorción intestinal, diarrea intratable, insuficiencia pancreática, enteritis por radiación, alergia e intolerancia a proteínas de leche de vaca, y otras condiciones clínicas en las que haya fracasado la fórmula semielemental (1)(2). A continuación se presenta la composición nutricional de una fórmula en base a aminoácidos libres dirigida a neonatos e infantes:

Información Nutricional	Unidad	Por 100g en polvo	Por 100 ml (en la concentración recomendada [21%])
<b>Energía</b>	Kilocalorías	475	100
<b>Equivalentes de proteína</b>	g	14	2.9
<b>Carbohidratos</b>	g	50	10.5
- <b>Azúcares</b>	g	4.5	0.95
- <b>Como lactosa</b>	g	0	0
<b>Lípidos</b>	g	24.3	5.1
- <b>Saturados</b>	g	9.2	1.9
• <b>de los cuales son triglicéridos de cadena media</b>	g	8	1.7
<b>Monoinsaturados</b>	g	10.5	2.2

<b>Poliinsaturados</b>	g	3.3	0.7
• de los cuales son ALA	mg	667	139
• de los cuales son LA	mg	2645	552
<b>Ratio omega3:omega6</b>	g	4:1	
<b>Fibra</b>		0	

Tabla modificada de la página web de la empresa Nutricia (Neocate Advance) (4)

Actualmente, existen algunas fórmulas pediátricas en base a aminoácidos libres en el mercado como Neocate (Nutricia), Elecare (Abbott Nutrition), PurAmino (Enfamil), y Alfamino (Nestlé).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en relación a la eficacia y seguridad de fórmulas a base de aminoácidos libres (FAA) en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no responden al tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH). 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, estudios descriptivos y revisiones narrativas seleccionadas, relevantes a la pregunta PICO a evaluar.

La búsqueda de la literatura se realizó 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). Específicamente, la búsqueda de guías de prácticas clínicas se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), The National Guideline of Clearinghouse (NGC), el repositorio creado por la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ), y en las páginas de asociaciones pediátricas y/o de soporte nutricional enteral y parenteral como la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN), la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral, la Academia de Nutrición y Dietética y la Academia Americana de Pediatría. Adicionalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

#### 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.

Lenguaje libre:

- Elemental formula
- Elemental diet
- Amino acid formula
- Hydrolyzed formula

Términos MeSH:

- Food formulated

- Short bowel syndrome/diet therapy
- Short bowel syndrome/therapy
- Short bowel syndrome/metabolism

### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

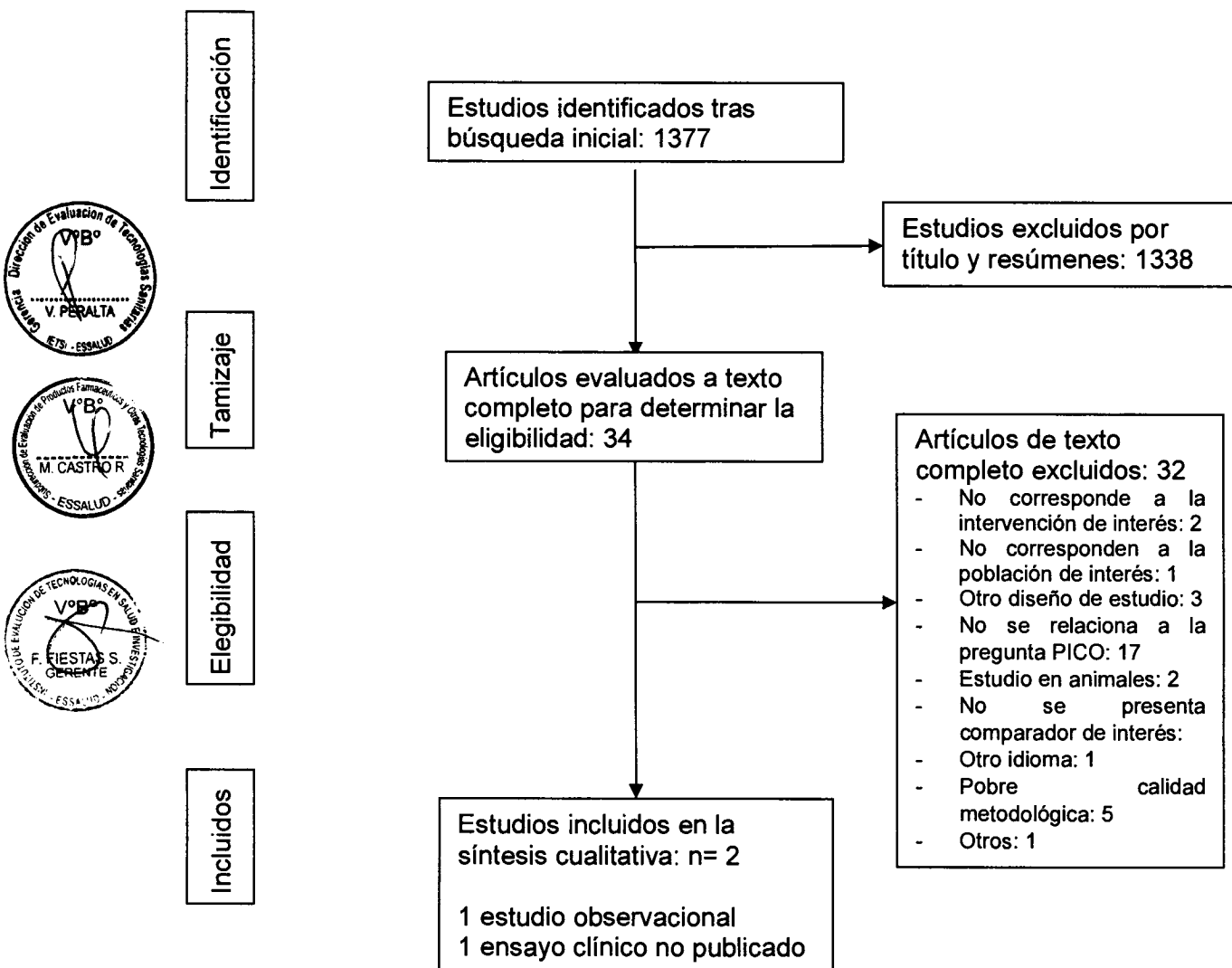
Se considerarán los estudios que evalúen específicamente el uso de FAA para el tratamiento de SIC y/o FI. Con respecto al diseño del estudio, se considerarán guías de práctica clínica de mejor calidad metodológica disponible, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos fase III. Se incluirán además, todos los ensayos clínicos aleatorizados fase III que no fueron evaluados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. De no encontrarse revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis ni ensayos clínicos fase III, se considerarán estudios observacionales, estudios descriptivos y revisiones narrativas que responden a la pregunta PICO establecida.



## IV. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de una fórmula a base de aminoácidos libres (FAA) en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no responden al tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH).

### A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



En resumen, luego de revisar un total de 1377 referencias resultados de la búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 34 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés. Luego, 2 referencias fueron finalmente seleccionadas para ser analizadas, ya que responden a nuestra pregunta PICO.

## B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación se detalla el resumen de los hallazgos según el tipo de evidencia científica encontrada para sustentar el uso de fórmulas a base de aminoácidos esenciales en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto y/o falla intestinal que no responden al tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizadas.

**Guías de práctica clínica:** la búsqueda no identificó guías de práctica clínica relevantes a la pregunta PICO de interés.

**Revisiones sistemáticas:** No se encontraron revisiones sistemáticas asociadas a la pregunta PICO de interés.

**Ensayos clínicos:** No se encontraron ensayos clínicos aleatorizados relevantes a la pregunta PICO de interés.

**Ensayos Clínicos no publicados:** Se encontró un ensayo clínico no publicado que corresponde a Chan et al.

**Estudios observacionales:** No se identificaron estudios observacionales relevantes a la pregunta PICO de interés.

**Otros:** Se identificó un estudio descriptivo de serie de casos que corresponde a Bines et al.





## C. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA

### Serie de casos

**Bines J, et al. "Reducing Parenteral Requirement in Children with Short Bowel Syndrome: Impact of an Amino Acid-Based Complete Infant Formula" (15)**

El presente artículo es una serie de casos que tiene como objetivo evaluar el impacto de las fórmulas a base de aminoácidos libres (FAA) en la tolerancia de la nutrición enteral (NE) en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto (SIC). La población incluida en el estudio son pacientes entre seis meses y cinco años de edad con SIC congénito o quirúrgico que han requerido de una nutrición parenteral total (NPT) o una suplementación con NP por más de 6 meses, y que han demostrado intolerancia a la infusión continua de NE con fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH) por un periodo mínimo de un mes. La intolerancia enteral fue definida por la presencia de a) episodios de vómitos más de tres veces al día o con un volumen mayor al 20% de la ingesta enteral diaria; b) diarrea acuosa más de tres veces al día; y/o presencia de erupciones ulcerosas en las nalgas que no responden a los agentes tópicos o antifúngicos.

Los casos presentados son de cuatro pacientes con SIC. Al inicio del estudio, todos los pacientes recibían una parte de su alimentación vía enteral con la infusión de las fórmulas Pregestimil o 3232A, ambas FEH, y el 40% de su gasto energético total estaba cubierto por la infusión intravenosa de NP. La intervención del estudio consiste en la infusión de una FAA vía enteral, compuesta por L-aminoácidos, glutamina, maltodextrina, lípidos derivados de aceite de cártamo, coco y soya. Los desenlaces de interés para nuestra pregunta PICO medidos en el estudio son el tiempo de destete de NP, los indicadores de peso/edad y talla/edad representados mediante z-scores, frecuencia y volumen del flujo fecal o yeyunostomía, y frecuencia y volumen de vómitos.

Durante la semana previa a recibir la FAA, los pacientes recibieron una solución de glucosa al 2% vía enteral para establecer patrones de base para los desenlaces a analizar. Además, se incrementó el volumen de NP con el objetivo de cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes. Luego de transcurrida la primera semana, se introdujo la FAA a la dieta de los infantes. La concentración y el volumen de la fórmula incrementaron según la tolerancia del paciente, y el volumen de NP disminuyó de manera paralela. Además, según la tolerancia de la vía enteral, se fueron introduciendo nuevos alimentos vía oral semanalmente durante el primer mes de intervención. Los desenlaces de interés para la pregunta PICO en evaluación del presente dictamen fueron registrados de manera regular a la semana, al mes, a los seis meses y a los 12 meses de haber iniciado el estudio.

Los resultados del estudio muestran que el tiempo medio del destete total de la NP fue a los 12 meses de haber iniciado el tratamiento con la FAA. Además, la frecuencia del flujo fecal disminuyó considerablemente al mes de haber iniciado la FAA, representado por una variación de la media desde 7 deposiciones al día a 2.5 deposiciones al día en tres de los pacientes evaluados. A los 12 meses de tratamiento, la frecuencia de las deposiciones continuó en disminución. De los pacientes evaluados, uno de ellos contaba con una yeyunostomía. En este paciente se evidenció una variación en el volumen de residuos de 1000 ml/día a 310 ml/día en el primer mes de haber recibido la fórmula. Asimismo, en los dos pacientes que presentaron vómitos al inicio de la intervención la presencia de vómitos se remedió en el primer mes de tratamiento con la FAA. En el caso de los indicadores nutricionales, los cambios del z-score de peso/edad y talla/edad de los pacientes luego del destete de la NP no fueron significativos.

En los resultados de esta serie de casos se observa una mejoría rápida y constante en la disminución del flujo fecal, presencia de vómitos y el tiempo de destete de la NP al inicio de la nutrición enteral con FAA en pacientes que no responden a las FEH. Además, los resultados de otras variables analizadas mencionan que parece haber una reducción en la morbilidad de los pacientes con la introducción de la FAA y el destete de la NP, lo que resulta en beneficios sociales y económicos significativos para las familias de los pacientes con SIC.

No obstante, es importante recalcar que este estudio es de baja calidad metodológica ya que cuenta con un diseño de estudio descriptivo retrospectivo de serie de casos en el cual no existe un comparador, por lo que no se puede deducir causalidad. Cabe resaltar también que, debido al diseño propio del estudio, no se desarrolló un análisis estadístico y no se presentan medidas de efecto para la exposición de los resultados, por lo que no se puede comparar con los resultados de otros estudios semejantes. Además, la calidad de los resultados se ve afectada porque la muestra del estudio no es conformada por una población representativa en la cual los resultados son válidos, razón por la cual los estos no se pueden generalizar. Es importante mencionar también que no se tomó en cuenta el efecto de otras variables que pueden alterar los resultados del estudio, como la inclusión de alimentos vía oral de manera semanal. Del mismo modo, no se describe de manera detallada la progresión en el volumen y concentración de la fórmula enteral, ni el volumen de NP y nutrición oral administrados en los pacientes, lo que no permite evaluar el proceso de tolerancia de la FAA en los pacientes con SIC. Finalmente, el estudio puede estar sujeto a la subjetividad, ya que la calidad e interpretación de lo observado por los investigadores puede estar sesgado. Por las razones expuestas, los resultados encontrados no pueden ser extrapolados a la población en general de pacientes pediátricos con SIC que no responden a las FEH.

## Ensayos clínicos no publicados

### - Ensayo de registro número NCT01891279

#### Chan et al., “Elemental Formula in Neonates Post Small Bowel Resection: Improved Weaning From Total Parenteral Nutrition” (16)

Ensayo clínico de fase III, aleatorizado, de grupos paralelos, y de doble ciego, identificado como NCT01891279 en la página de *clinicaltrials.gov*. El objetivo de este ensayo es evaluar la tolerancia y el tiempo de destete de la NP al consumir la fórmula elemental Elecare en comparación al consumo de una fórmula parcialmente hidrolizada. La población de estudio está compuesta por neonatos con resección de intestino delgado o con anomalías congénitas en el intestino delgado.

Los criterios de inclusión para la muestra del ensayo son neonatos pre término o a término hasta un año de edad, que presenten una resección o una anomalía congénita en el intestino delgado, incapaces de tolerar 90kcal/kg/día de NE al mes de nacidos. Adicionalmente, los criterios de exclusión son neonatos pre término o a término con Enterocolitis Necrotizante totalis, errores innatos del metabolismo, y con síndromes congénitos diagnosticados o en sospecha.

El ensayo clínico cuenta con dos brazos. En uno de ellos el paciente recibirá una fórmula elemental (Elecare), mientras que en el otro brazo el paciente recibirá una fórmula parcialmente hidrolizada (Pregestimil). Las fórmulas serán administradas solo en pacientes que no cuenten con disponibilidad de leche materna.

El desenlace primario en evaluación es la tolerancia de la NE y el tiempo de destete de la NP. A las seis semanas de haber iniciado la intervención, si el paciente tolera 41-90 kcal/kg/día de NE, la fórmula será continuada por dos semanas, y si es que la tolerancia es mayor a 90 kcal/kg/día, se considerara un destete exitoso. A las 8 semanas de haber iniciado la intervención, si el paciente tolera menos de 90 kcal/kg/día, se considerará un fracaso en el establecimiento de la NE, y si es que la tolerancia es mayor a 90 kcal/kg/día, se considerara un destete exitoso. Los desenlaces secundarios incluyen estancia hospitalaria, niveles de bilirrubina directa, e infecciones del torrente sanguíneo.

La fecha de término del presente ensayo clínico estaba prevista para junio del 2015; sin embargo, la página de *clinicaltrials.gov* desconoce la etapa de elaboración en la que se encuentra actualmente, ya que la última vez en la que se actualizó el estado del ensayo fue en marzo del 2014, y se encontraba en la etapa de reclutamiento de participantes. Cabe resaltar que no se encontró un ensayo clínico publicado con su nombre durante la búsqueda de evidencia, razón por la cual se piensa que aún no ha sido publicado. Los futuros resultados de este ensayo clínico podrían servir de



evidencia para responder de manera indirecta a la pregunta PICO en evaluación, ya que el tratamiento comparador no es una FEH sino una fórmula parcialmente hidrolizada. Además, la población en la que se lleva a cabo el estudio no incluye a pacientes que no han respondido al tratamiento previo con FEH.



## V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a octubre del 2016 con respecto a la eficacia y seguridad del uso de fórmulas a base de aminoácidos esenciales (FAA) en pacientes pediátricos con síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no responden al tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizada (FEH). La evidencia publicada disponible sobre el uso de FAA en la población mencionada es escasa. En el presente dictamen se incluyó un estudio descriptivo de serie de casos que evalúa el uso de las FAA en pacientes pediátricos con SIC que no responden al tratamiento previo con una FEH y un ensayo clínico no publicado de Chan et al. registrado en la página web de *clinicaltrials.gov* del cual se desconoce en qué estado se encuentra actualmente. No se encontraron revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos publicados.

El estudio descriptivo de serie de casos es de baja calidad metodológica y evalúa la tolerancia de las FAA y su efecto en el flujo fecal, presencia de vómitos, indicadores nutricionales de peso/edad y talla/edad, y el tiempo de destete de la NP en pacientes que no responden a las FEH. Los resultados sugieren una mejora considerable en los síntomas gastrointestinales y un destete exitoso de la NP al iniciar el tratamiento con la FAA. No obstante, los indicadores nutricionales de peso/edad y talla/edad, considerados desenlaces duros de nuestra pregunta PICO en investigación, no sufrieron cambios significativos. Los resultados tienen una validez interna baja debido al diseño propio del estudio y las limitaciones metodológicas que involucra el nivel de evidencia de una serie de casos. Por lo tanto, no pueden ser utilizados para determinar el mejor método terapéutico a utilizar en pacientes con SIC que no responden al tratamiento con FEH.

Adicionalmente, no se ha encontrado evidencia científica que evalúe la mejora de los otros desenlaces de interés de la pregunta PICO que incluyan el grado de adaptación intestinal y el grado de trofismo intestinal. Existen algunos documentos publicados (17)(18)(19) que recomiendan las fórmulas con una composición química compleja, conocidas como fórmulas poliméricas, en pacientes con SIC porque promueven la adaptación intestinal. Esta declaración se basa en el efecto positivo que tiene la estructura química compleja de los macronutrientes que componen las fórmulas poliméricas en el proceso de adaptación intestinal; sin embargo, no hay estudios de alta calidad de evidencia que sustenten esta proposición. Teóricamente, a mayor complejidad de un nutriente, mayor será la carga de trabajo de los mecanismos implicados en el proceso digestivo. Así, cuanto más digestión requiera un nutriente, se desarrollará una mayor hiperplasia celular y, por lo tanto, una mayor adaptación intestinal. Se debe considerar también el volumen de las fórmulas y no solo su composición química, ya que algunas revisiones declaran que la hiperplasia celular puede ser también fomentada por una carga elevada de volumen enteral. Dado a que existe la hipótesis de que los nutrientes en su forma más compleja optimizan la adaptación intestinal, se recomiendan la elección de fórmulas con nutrientes complejos

para el tratamiento de pacientes con SIC. Para el presente dictamen, las FEH serían las fórmulas recomendadas sobre las FAA. No obstante, se debe tener en cuenta que algunos pacientes pueden presentar intolerancias a las FEH.




La elección de la fórmula generalmente se basa en un ensayo-error según la respuesta de tolerancia de cada paciente. Algunos pacientes pediátricos pueden tolerar alimentos compuestos por nutrientes de alta complejidad estructural como la leche materna y/o las fórmulas poliméricas, mientras que otros desarrollan síntomas gastrointestinales perjudiciales para la salud. En estos pacientes se establece experimentar la tolerancia gradual de fórmulas compuestas por nutrientes de menor complejidad estructural, empezando por las fórmulas con proteínas parcialmente hidrolizadas, seguido por las FEH si es que las anteriores no son toleradas, y como última opción de tratamiento enteral las FAA, compuestas por proteínas en forma de aminoácidos libres. Esta propuesta ha sido elaborada en base a aspectos teóricos que refieren que los nutrientes con menor complejidad estructural requieren de menos procesos digestivos y tienen una mayor absorción intestinal, lo que conlleva a una mayor tolerancia a su ingesta. Sin embargo, no se han encontrado estudios de alta calidad metodológica que sustenten dicha proposición. Así, en base a aspectos teóricos, existe plausibilidad biológica que sustente el uso de FAA en pacientes con SIC que no responden al tratamiento con las FEH.

Finalmente, la escasa evidencia científica encontrada sobre el uso de las FAA en pacientes pediátricos con SIC que no responden a las FEH no permite formular conclusiones sobre cuál es el mejor tratamiento a emplear. En el caso de que los pacientes que no responden a las FEH no reciban las FAA, el único tratamiento nutricional alternativo es la nutrición parenteral total (NPT). Sin embargo, existe una alta prevalencia de complicaciones clínicas asociadas al uso prolongado de NPT que deteriora el estado salud de los pacientes pediátricos y puede conllevarlos a la muerte(14)(13). Por ello, se considera oportuno acudir a las opiniones de los expertos en pediatría con el fin de documentar los beneficios observados en la práctica clínica diaria con el uso de las FAA en los pacientes pediátricos con SIC que no responden a las FEH. Así el Dr. Marco Antonio Morales, especialista en pediatría, reporta que el consumo de la FAA a corto plazo disminuye el flujo fecal, la distensión abdominal y/o el residuo gástrico en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con las FEH. Además, el consumo de la fórmula genera un adecuado aumento del peso y la talla, dentro de los rangos normales para la edad de los pacientes. Asimismo, ha observado que el consumo de la FEH a largo plazo disminuye el volumen de infusión de la nutrición parenteral hasta llegar al destete, y reduce los síntomas carenciales ocasionados por la deficiencia de nutrientes, como es el caso de la anemia. El especialista menciona que si los pacientes con SIC que no responden a las FEH no reciben la FAA, persistirían los síntomas de malabsorción, ocasionando enfermedades carenciales como la anemia, la desnutrición, y el marasmo, y aumentando la tasa de infecciones en los pacientes. Además, sería necesario acudir a métodos terapéuticos invasivos como la NPT, o a intervenciones quirúrgicas, específicamente hablando del

trasplante intestinal. Debido a las razones expuestas el experto en pediatría tiene la opinión de que las FAA son el mejor método terapéutico a emplear en los pacientes con SIC que no toleran las FEH, para evitar las carencias nutricionales y las consecuencias que traen a futuro. Finalmente, es importante mencionar que la población pediátrica es una población de pacientes muy vulnerable que requiere de una adecuada nutrición para asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo durante la infancia.



## VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el beneficio de las fórmulas a base de aminoácidos libres (FAA) en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto (SIC) y/o falla intestinal (FI) que no responden al tratamiento con fórmulas extensamente hidrolizadas (FEH).
- La evidencia encontrada que evalúa el uso de una FAA en pacientes con SIC es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de un estudio de serie de casos que describe el uso de FAA en pacientes pediátricos con SIC que no responden al tratamiento con FEH, y un ensayo clínico no publicado que tiene como objetivo evaluar la tolerancia y el tiempo en que se logra el destete de la nutrición parenteral (NP) al ingerir una FAA en comparación a una fórmula parcialmente hidrolizada.
- El estudio descriptivo de serie de casos sugiere que el consumo progresivo de de FAA vía enteral disminuye la frecuencia del flujo fecal, la presencia de vómitos y el tiempo de destete de la NP en los infantes con SIC que no responden al tratamiento con FEH. La calidad de evidencia que presenta el estudio evaluado es baja debido al diseño propio del estudio y las limitaciones metodológicas que este presenta.
- No se ha encontrado evidencia científica de alta calidad metodológica que sustente el uso de las FAA en pacientes con SIC que no responden a las FEH. Ante la escasez de evidencia, se recurrió a la opinión de especialistas en pediatría, quienes han observado en su experiencia clínica, que la ingesta de FAA disminuye el flujo fecal, la distensión abdominal y/o el residuo gástrico en aquellos pacientes que no responden al tratamiento con las FEH. Además, el consumo de la fórmula genera un adecuado aumento del peso y la talla, y disminuye el volumen de infusión de la nutrición parenteral hasta llegar al destete, y los síntomas carenciales ocasionados por la deficiencia de nutrientes.
- Es importante mencionar que el único tratamiento nutricional alternativo a las FAA en pacientes que no responden a las FEH es la NP. Sin embargo, existe una alta prevalencia de complicaciones clínicas asociadas al uso prolongado de NP que deteriora el estado salud de los pacientes pediátricos y puede conllevarlos a la muerte.



- El experto en pediatría tiene la opinión de que las FAA son el mejor método terapéutico a emplear en los pacientes con SIC que no toleran las FEH, para evitar las carencias nutricionales, y para asegurar un adecuado crecimiento y desarrollo durante la infancia.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la fórmula a base de aminoácidos libres en pacientes pediátricos con diagnóstico de síndrome de intestino corto y/o falla intestinal que no responden al tratamiento con FEH, según las condiciones establecidas en el 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 al IETSI, por cada paciente, tres informes con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016.

El primer informe debe ser remitido a las 4 semanas de haber sido utilizado las fórmulas a base de aminoácidos libres, el segundo informe de seguimiento a las 12 semanas, y el tercer informe a las 24 semanas.

Cada informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

### Desenlaces Clínicos a reportar:

- Evaluación de mejoría de síntomas (incluyendo flujo fecal).
- Dosaje de hemoglobina, electrolitos séricos, bioquímica hepática, coprológico funcional, y glucosa sérica.
- Evaluación nutricional mensual de iniciada la fórmula (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad, perímetro cefálico/edad)
- Evaluación del neurodesarrollo cada seis meses de iniciado el tratamiento (retraso o desarrollo adecuado)



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Carroll RE, Benedetti E, Schowalter JP, Buchman AL. Management and Complications of Short Bowel Syndrome: an Updated Review. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Jun 20;18(7):1–13.
2. Pironi L, Arends J, Baxter J, Bozzetti F, Peláez RB, Cuerda C, et al. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2015 Apr 1;34(2):171–80.
3. Nightingale JMD. Management of patients with a short bowel. *Nutrition*. 1999 Jul 1;15(7):633–7.
4. Pironi L, Arends J, Bozzetti F, Cuerda C, Gillanders L, Jeppesen PB, et al. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults. *Clin Nutr*. 2016 Apr 1;35(2):247–307.
5. Thompson JS. Short Bowel Syndrome and Malabsorption – Causes and Prevention. *Viszeralmedizin*. 2014 Jun;30(3):174–8.
6. Wales PW, Silva N de, Kim J, Lecce L, To T, Moore A. Neonatal short bowel syndrome: population-based estimates of incidence and mortality rates. *J Pediatr Surg*. 2004 May 1;39(5):690–5.
7. Grant D. Intestinal transplantation: 1997 report of the international registry. *Intestinal Transplant Registry*. *Transplantation*. 1999 Apr 15;67(7):1061–4.
8. Goulet O. 3.9 Malabsorptive Disorders and Short Bowel Syndrome. In: Koletzko B, Bhatia J, Bhutta ZA, Cooper P, Makrides M, Uauy R, et al., editors. *World Review of Nutrition and Dietetics* [Internet]. S. Karger AG; 2015 [cited 2016 Aug 26]. p. 182–9. Available from: <http://www.karger.com/?doi=10.1159/000360339>
9. Tappenden KA. Intestinal Adaptation Following Resection. *J Parenter Enter Nutr*. 2014 May 1;38(1 suppl):23S–31S.
10. Olieman JF, Penning C, IJsselstijn H, Escher JC, Joosten KF, Hulst JM, et al. Enteral Nutrition in Children with Short-Bowel Syndrome: Current Evidence and Recommendations for the Clinician. *J Am Diet Assoc*. 2010 Mar 1;110(3):420–6.
11. Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM, Koning BAE de, Wijnen RMH, Rings EHHM. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr 1;30(2):249–61.



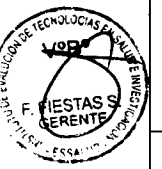
12. Avitzur Y, Courtney-Martin G. Enteral approaches in malabsorption. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr 1;30(2):295–307.
13. Pironi L. Definitions of intestinal failure and the short bowel syndrome. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr 1;30(2):173–85.
14. Kappus M, Diamond S, Hurt RT, Martindale R. Intestinal Failure: New Definition and Clinical Implications. *Curr Gastroenterol Rep*. 2016 Jul 22;18(9):1–8.
15. Bines J, Francis D, Hill D. Reducing parenteral requirement in children with short bowel syndrome: impact of an amino acid-based complete infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1998 Feb;26(2):123–8.
16. Elemental Formula in Neonates Post Small Bowel Resection: Improved Weaning From Total Parenteral Nutrition? - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2016 Aug 30]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01891279>
17. Neelis EG, Olieman JF, Hulst JM, Koning BAE de, Wijnen RMH, Rings EHHM. Promoting intestinal adaptation by nutrition and medication. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Apr 1;30(2):249–61.
18. Bines JE, Taylor RG, Justice F, Paris MCJ, Sourial M, Nagy E, et al. Influence of diet complexity on intestinal adaptation following massive small bowel resection in a preclinical model. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002 Nov 1;17(11):1170–9.
19. Hydrolyzed Versus Nonhydrolyzed Protein Diet in Short Bowel... : Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition [Internet]. LWW. [cited 2016 Aug 31]. Available from: [http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2002/11000/Hydrolyzed\\_Versus\\_Nonhydrolyzed\\_Protein\\_Diet\\_in.5.aspx](http://journals.lww.com/jpgn/Fulltext/2002/11000/Hydrolyzed_Versus_Nonhydrolyzed_Protein_Diet_in.5.aspx)



## ANEXO N°1 – Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir el esquema de fórmula pediátrica 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	Síndrome de intestino corto anatómico o funcional, asociado a malabsorción intestinal, que no pueda consumir leche materna o alimentos de acuerdo a su edad, que en consecuencia pueda producir diarrea crónica, deshidratación, deficiencia de micronutrientes, trastornos electrolíticos, o desnutrición, sin mejoría clínica a pesar del uso de fórmula extensamente hidrolizada (uso documentado mediante historia clínica y/o reporte de farmacia).
Grupo etario	De 0 a 10 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	8 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	El médico solicitante* debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Flujo fecal aumentado (&gt;30 cc/kg/día)</li> <li>- Inadecuada ganancia ponderal</li> <li>- Sin lactancia materna exclusiva o con intolerancia a la fórmula extensamente hidrolizada.</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento.</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Electrolitos séricos</li> <li>- Evaluación nutricional</li> <li>- Dosaje de hemoglobina</li> <li>- Bioquímica hepática</li> <li>- Coprológico funcional</li> <li>- Glucosa sérica</li> <li>- Lípidos séricos</li> </ul>
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	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Evaluación de la persistencia de síntomas (incluyendo flujo fecal) al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.</li> <li>- Dosaje de hemoglobina, Electrolitos séricos, bioquímica hepática, coprológico funcional, glucosa sérica, lípidos séricos, al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el</li> </ul>



002-IETSI-ESSALUD-2015	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.
------------------------	---

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

