



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud  
EsSalud

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



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA  
SANITARIA N.º 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019

USO DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA A BASE DE  
PROTEÍNA DE ARROZ EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON

DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA O INTOLERANCIA SEVERA  
A LA LECHE DE VACA Y QUE ADEMÁS PRESENTAN ALERGIA O  
INTOLERANCIA A LA FÓRMULA A BASE DE AMINOÁCIDOS LIBRES



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

Agosto, 2019



IETSI INSTITUTO DE  
EsSalud EVALUACIÓN DE  
TECNOLOGÍAS EN  
SALUD E  
INVESTIGACIÓN

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado - Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI-ESSALUD.

## REVISORES CLÍNICOS:

- Marco Antonio Morales Acosta – Médico pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati – ESSALUD.
- Hilda Paitanmala Montero – Médica pediatra, especialidad en Nutrición Clínica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati – ESSALUD.
- Ana Beatriz Muñoz Urribarri – Médica pediatra, especialidad en Gastroenterología Pediátrica, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati – ESSALUD.

## CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

## FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
"USO DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA A BASE DE PROTEÍNA DE ARROZ EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA SEVERA O INTOLERANCIA A LA LECHE DE VACA Y QUE ADEMÁS PRESENTAN ALERGIA O INTOLERANCIA A LA FÓRMULA A BASE DE AMINOÁCIDOS LIBRES"

## CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Uso de fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria severa a la leche de vaca y que además presentan alergia o intolerancia a la fórmula a base de aminoácidos libres. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N. ° 032-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima, Perú. 2019.



## LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
ESPGHAN	European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition
DRACMA	Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy
FSP	French Society of Paediatrics
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IMC	Índice de masas corporal
MINSAL	Ministerio de Salud de Chile
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión sistemática
WAO	World Allergy Organization




## CONTENIDO

<b>I. RESUMEN EJECUTIVO .....</b>	<b>6</b>
<b>II. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>10</b>
A. ANTECEDENTES .....	10
B. ASPECTOS GENERALES .....	11
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA NUTRICIONAL A BASE DE HIDROLIZADO DE ARROZ .....	13
<b>III. METODOLOGÍA .....</b>	<b>15</b>
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.....	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD .....	16
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>17</b>
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA.....	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	20
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA.....	20
ii. ENSAYOS CLÍNICOS .....	24
<b>V. DISCUSIÓN .....</b>	<b>30</b>
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>34</b>
<b>VII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>36</b>
<b>VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>37</b>
<b>IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO .....</b>	<b>40</b>



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- 
- La lactancia materna es considerada la mejor alimentación para el infante. Sin embargo, existen factores de origen materno o del propio lactante (incluyendo motivos médicos) que imposibilitan el consumo de leche materna, siendo las fórmulas a base de leche de vaca una alternativa ampliamente empleada debido a su composición similar a la leche materna. Si bien las fórmulas a base de leche de vaca presentan una buena tolerancia oral, la alergia a la leche de vaca es el tipo de alergia alimentaria más común en niños pequeños afectando al 2 % de los niños menores de cuatro años.
  - El manejo de pacientes con alergia alimentaria a la leche de vaca está basado en el empleo de fórmulas nutricionales extensamente hidrolizadas de diversos tipos y origen, siendo el producto más ampliamente empleado para esta condición la fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada<sup>1</sup>. A pesar de ello, algunos pacientes también pueden presentar alergia o intolerancia a esta fórmula y para dichos pacientes se recomienda el uso de la fórmula a base de aminoácidos libres. En EsSalud se han aprobado para su uso por fuera del petitorio institucional ambas alternativas, tanto la fórmula extensamente hidrolizada (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 023-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016) como la fórmula a base de aminoácidos libres (Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 018-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016). No obstante, se ha reportado casos de pacientes con alergia alimentaria a estas dos alternativas con lo cual surge la necesidad de evaluar otra alternativa nutricional para dichos pacientes. Entre las alternativas para pacientes con esta condición clínica, se postula a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz, producto de origen vegetal.
  - Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar el uso de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria severa (mediada o no mediada por inmunoglobulina E, incluye alergia o intolerancia a la proteína de la leche de vaca y a la fórmula de proteína de



<sup>1</sup> La fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada es recomendada por las GPC como la primera alternativa nutricional para pacientes con alergia alimentaria a la leche de vaca. Por ello, convencionalmente se le conoce como fórmula extensamente hidrolizada. Para fines del presente dictamen, salvo se especifique, con fórmula extensamente hidrolizada nos referiremos a este producto.

leche de vaca extensamente hidrolizada)<sup>2</sup> o intolerancia a la leche de vaca y que además presentan intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres.



- En la búsqueda de la evidencia hasta la actualidad, no se identificó algún estudio que responda directamente a la pregunta PICO donde se evalúe el uso de fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en 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 y a la fórmula extensamente hidrolizada) y con intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres. Sin embargo, se identificaron siete documentos: cinco guías de práctica clínica (GPC) elaboradas por la *World Allergy Organization (WAO)*, *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* y *French Society of Paediatrics (FSP)* y los resultados de dos ensayos clínicos, publicados por Vandenplas et al., y Reche et al. Dichos ensayos ayudan a responder de manera indirecta la pregunta PICO del presente dictamen ya que no incluyeron pacientes con la condición exacta de la población de interés. Asimismo, es de notar que estos ensayos fueron utilizados como parte de la evidencia de las GPC también incluidas en el presente dictamen.




- Sobre las GPC incluidas, ninguna emite recomendaciones específicas para pacientes con alergia alimentaria a la fórmula a base de aminoácidos libres. Por otro lado, las GPC de WAO, ESPGHAN y FSP reconocen tanto a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz, como a la fórmula en base a aminoácidos libres y a la fórmula extensamente hidrolizada, como alternativas nutricionales para pacientes con alergia alimentaria a la fórmula de leche de vaca. La GPC de EAACI no emite recomendación de uso para la tecnología de interés, mencionando su novedad y que requiere mayor estudio, mientras que la GPC de MINSAL Chile no hace mención a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz como alternativa nutricional para la población de interés.





- Los dos ensayos clínicos (Vandenplas et al., y Reche et al.) fueron incluidos como evidencia indirecta ya que no realizan una evaluación de la fórmula nutricional en base a hidrolizado de arroz en la población de pacientes con alergia alimentaria a la fórmula a base de aminoácidos sino solo a población con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca. Por un lado, el estudio de Vandenplas et al., encontró una buena tolerancia oral a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína

<sup>2</sup> Con alergia severa se agrupa a los pacientes que presentan alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca y a la fórmula extensamente hidrolizada de leche de vaca (en base a caseína o suero de leche). Para fines del dictamen, la denominación de alergia severa a la leche de vaca agrupará la alergia alimentaria a estos dos productos.



de arroz en pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca, asociada a una mejora en índices ponderoestaturales y disminución de síntomas gastrointestinales. Por su parte, el estudio de Reche et al., encontró que los niños alimentados con hidrolizado de arroz presentaron una ganancia de crecimiento similar a los alimentados con fórmula extensamente hidrolizada. Ambos estudios presentan limitaciones metodológicas asociadas a ser estudios de etiqueta abierta (siendo además el estudio de Vandenplas et al., no aleatorizado y sin grupo control), lo que limita la interpretación de los resultados obtenidos dado que existe un alto riesgo de sesgos que afecten la validez interna del estudio. A pesar de que la evidencia de estos estudios se considera de baja calidad, esta es consistente en indicar un beneficio en índices ponderoestaturales.

- 
- Adicional a ello, Fiocchi et al., señalan que el arroz es el alimento que presenta las menores tasas de alergia alimentaria (alergia al arroz presente en <1 % de niños), y, dado que es un producto de un origen distinto (vegetal) al de la leche de vaca (origen animal), sería plausible esperar que los pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca no presenten reacción adversa a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz. Asimismo, la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz tiene un contenido energético, composición lipídica y proteica comparable al de otras fórmulas hidrolizadas (basadas en leche animal, incluida la de vaca) para su uso en lactantes que presentan alergia alimentaria a la leche de vaca, lo que la haría una alternativa con un perfil nutricional y energético adecuado para las necesidades de los niños con alergia alimentaria. En línea con lo mencionado previamente, los expertos en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, señalan que el distinto origen de esta fórmula (dado que la tecnología propuesta tiene origen vegetal), disminuiría la probabilidad de presentar alergia, siendo que las GPC de WAO, ESPGHAN y FSP incluyen a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz como una de las alternativas para pacientes con alergia a la leche de vaca. Adicionalmente, los especialistas mencionan tener experiencia en el uso de la tecnología de la presente evaluación encontrando beneficios en índices ponderoestaturales, resultado que se condice con lo reportado en los ensayos clínicos incluidos como evidencia indirecta en el presente dictamen.

- 
- Con lo descrito previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) Existe plausibilidad biológica para pensar de manera razonable que el uso de una fórmula de origen distinto (arroz-vegetal) al que ha provocado la alergia (vaca-animal) tendría menos probabilidad de generar una nueva reacción alérgica que una fórmula del mismo origen., ii) Las GPC de WAO, ESPGHAN y FSP incluyen a la fórmula extensamente hidrolizada a base de arroz como alternativa para los



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
"USO DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA A BASE DE PROTEÍNA DE ARROZ EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA SEVERA O INTOLERANCIA A LA LECHE DE VACA Y QUE ADEMÁS PRESENTAN ALERGIA O INTOLERANCIA A LA FÓRMULA A BASE DE AMINOÁCIDOS LIBRES"



pacientes con alergia a la leche de vaca, iii) la poca evidencia identificada, aunque de baja calidad, es consistente entre sí y con lo observado en la experiencia de uso de los especialistas de la institución, y iv) en el contexto de EsSalud, para la población de interés del presente dictamen, actualmente no se dispone de una alternativa nutricional.

- Por lo expuesto previamente, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en 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 y a la fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada) o intolerancia a la leche de vaca y que además presentan intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación del producto farmacéutico fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz respecto a su uso en 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 y a la fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada) con intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres. Así, el Dr. Marco Antonio Morales Acosta del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico fórmula nutricional en base a hidrolizado de arroz, producto no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

#### **Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati**

<b>P</b>	Niños con insuficiencia intestinal que desarrollan alergia alimentaria severa inclusive a la fórmula de aminoácidos libres
<b>I</b>	Fórmula nutricional en base a hidrolizado parcial de arroz
<b>C</b>	No tiene
<b>O</b>	Lograr tolerancia oral y destete de nutrición parenteral

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a especificar la población de interés y la validación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

#### **Pregunta PICO validada con especialistas**

<b>P</b>	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 a base de aminoácidos libres
<b>I</b>	Fórmula nutricional en base a hidrolizado de arroz



<b>C</b>	Mejor terapia de soporte nutricional
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Síntomas gastrointestinales</li> <li>- Ganancia ponderal</li> <li>- Indicadores ponderales</li> <li>- Disminución de síntomas cutáneos</li> <li>- Calidad de vida</li> <li>- Eventos adversos</li> </ul>

## B. ASPECTOS GENERALES

Si bien se reconoce a la leche materna como la fuente ideal de alimentación para el lactante, existen motivos de origen materno o del propio lactante (incluyendo motivos médicos) que imposibilitan esta forma de alimentación. En ese escenario, la convención es la indicación de la fórmula a base de leche de vaca, producto de origen animal modificado para alcanzar una composición similar a la leche materna. A pesar de una buena tolerancia general de los lactantes a la leche de vaca, la alergia a este producto es el tipo de alergia alimentaria más común en niños pequeños, afectando al 2 % de los niños menores de cuatro años (Høst 2002, Halken 2004).



La capacidad de una molécula proteínica de producir alergia depende de tres factores: su peso molecular -PM- (de 2000 o menos raramente producen reacciones alérgicas), la secuencia de los aminoácidos, y de la configuración de la proteína en el espacio. Estas dos últimas características condicionan la presentación de epítopes (parte delimitada de la molécula donde se adhiere el anticuerpo IgE o el receptor del linfocito, que puede tener una configuración lineal o tridimensional), mientras que el primer factor (peso molecular) determina el número de epítopes en la molécula (a mayor peso molecular es posible un mayor número de epítopes) (Parekh and Bahna 2016). Por ello, las fórmulas nutricionales creadas como alternativas a la leche de vaca tienen como característica poseer bajos pesos moleculares a través de la hidrolización y procedimientos enzimáticos, calentamiento (para eliminar formas tridimensionales) y la ultrafiltración para la reducción de aminoácidos relacionados a un sabor desagradable del producto, mejorando su palatabilidad y tolerancia. (Tojo and Caballero 2001, Parekh and Bahna 2016).




El cuadro clínico de alergia alimentaria a la leche de vaca se aprecia usualmente durante los primeros meses de vida, a menudo en los días o semanas posteriores a la introducción de una fórmula a base de leche de vaca en la dieta. Adicionalmente, los síntomas también pueden ocurrir con la lactancia materna exclusiva si la proteína de la leche de vaca de la




dieta materna se transmite en la leche materna en cantidades suficientes (Høst 1994, Heine, Elsayed et al. 2002, Jarvinen and Chatchatee 2009). El cuadro clínico de los pacientes con intolerancia a la proteína de leche presenta una amplia gama de síndromes clínicos mediados por IgE y no IgE. En relación a las reacciones mediadas por IgE, estas ocurren inmediatamente, en minutos a dos horas después de la ingestión y pueden manifestarse a nivel de orofaringe, tracto respiratorio superior e inferior, tracto gastrointestinal o con signos y síntomas cardiovasculares. Las reacciones pueden ser leves o llevar a procesos anafilácticos con potencial mortal (Høst 1994, Heine, Elsayed et al. 2002, Jarvinen and Chatchatee 2009, Fiocchi, Schunemann et al. 2010).

Para los pacientes con alergia a la leche de vaca, existen diversas alternativas en forma de fórmulas nutricionales, siendo estas derivadas de la leche de vaca o de otros orígenes. Para que una fórmula pueda ser indicada a niños con alergia a la leche de vaca, esta debe demostrar que es tolerada por al menos el 90 % de los niños que son alérgicos a la leche de vaca, con un nivel de confianza del 95 % según regulaciones de los Estados Unidos y la Unión Europea (European Commission 2006, Lasekan, Koo et al. 2006). Las fórmulas extensamente hidrolizadas se suelen considerar como la primera línea de tratamiento para niños con alergia a la proteína de leche de vaca. Estas fórmulas suelen estar basadas en caseína de la leche de vaca (caseína ampliamente hidrolizada) o fórmula de suero hidrolizado. Sin embargo, es posible que algunos pacientes puedan presentar alergia o intolerancia alimentaria al empleo de esta fórmula (Ministerio de Salud Pública, Fiocchi, Brozek et al. 2010, Fiocchi, Schunemann et al. 2010, Dupont, Chouraqui et al. 2012, Muraro, Werfel et al. 2014). Entre las alternativas disponibles para estos pacientes se incluyen las fórmulas de aminoácidos libres, fórmula considerada como una alternativa nutricional eficaz (Heine, Elsayed et al. 2002, Fiocchi, Restani et al. 2006, Dupont, Chouraqui et al. 2012, Vandenplas, De Greef et al. 2014). Si bien el empleo de fórmulas a base de aminoácidos libres han representado un importante avance en la terapia de pacientes con alergias alimentarias, siendo una alternativa para pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca o la fórmula extensamente hidrolizada, algunos pacientes con el empleo de esta fórmula podría presentar alergia alimentaria, habiéndose descrito que algunas trazas contaminantes presentes en esta formulación podría explicar las reacciones alérgicas reportadas (Morisset, Lee et al. 2006). En caso de que el niño presente intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres, se podría considerar el empleo de otras fórmulas nutricionales disponibles para el tratamiento de la alergia alimentaria, incluyendo a las fórmulas nutricionales a base de soya o las fórmulas nutricionales a base de arroz, siendo que éstas tendrían la ventaja de tener un origen distinto (origen vegetal) que lo haría útil para pacientes que presentan alergias a productos de origen animal (Heine, Elsayed et al. 2002, Fiocchi, Restani et al. 2006, Fiocchi, Schunemann et al. 2010, Muraro, Werfel et al. 2014, Vandenplas, De Greef et al. 2014).






En EsSalud, en caso de pacientes con alergia alimentaria severa mediada o no por IgE a la proteína de leche de vaca se dispone de fórmula nutricional extensamente hidrolizada. Así mismo, en caso el paciente presente alergia alimentaria severa mediada o no por IgE al uso de fórmulas extensamente hidrolizadas se dispone de fórmula nutricional a base de aminoácidos libres. A pesar de los diversos productos disponibles en la institución en caso de que un paciente presente alergia alimentaria, existe la necesidad de evaluar una alternativa a las fórmulas previamente mencionadas para la población de pacientes que presenten alergia alimentaria severa a la leche de vaca y a la fórmula a base de aminoácidos libres.



Así, el objetivo del presente dictamen es evaluar uso de fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en 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 y a la fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada) con intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres.

### **C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA A BASE DE PROTEÍNA DE ARROZ**



Ante la posibilidad de la presentación de alergia a algún componente de las fórmulas nutricionales en base a la leche de la vaca, una alternativa disponible es el empleo de fórmulas nutricionales a base de arroz. A pesar de la amplia distribución del arroz, es uno de los alimentos básicos menos alergénicos, presentándose reacción alérgica a este producto o sus derivados en <1 % de niños (cabe precisar que el arroz no tiene lactosa ni fitoestrógenos, haciéndolo un producto no alergénico útil en pacientes con este problema de salud (Fiocchi, Dahda et al. 2016).

Las fórmulas nutricionales de hidrolizado de proteínas del arroz han estado en uso desde principios de la década del 2000 en varios países europeos (Italia, España y Francia). Cabe precisar que estas fórmulas nutricionales empleadas para el tratamiento de la alergia a la leche de vaca no contienen fitoestrógenos y el arroz utilizado no es genéticamente modificado, estando estrictamente basados en plantas, aparte de la adición de vitamina D3 (colecalfiferol). Las fórmulas extensamente hidrolizadas a base de proteína de arroz que se vienen usando hace más década en el mercado internacional son: Plasmon Risolac® (Heinz, Italia), Blemil Plus Arroz Hidrolizado® (Laboratorios Ordesa, España), Modilac Expert Riz® (Sodilac, Paris) y Novalac Riz® (Novalac, París) (Fiocchi, Dahda et al. 2016).

Respecto a los componentes de los hidrolizados en base a arroz, se tiene (Vandenplas, Castellon et al. 2014, Fiocchi, Dahda et al. 2016):



- Risolac®: 44 % de los péptidos tienen un PM <1000 Da, el 43 % 1000–2000 Da, el 13% 2000–4000 Da.
- Blemil Plus Arroz Hidrolizado® y Modilac Riz®: 96.6 % de los péptidos tienen un PM <5000 Da (26.8 % <300 Da, 29.9 % con 300–1000 Da, 35.2 % 1000–5000 Da) y hasta un 10 % son aminoácidos libres.
- Novalac Rice®: 95 % de los péptidos tienen un PM <1000 Da, y el 99.4 % tiene un MW ≤ 5000 Da.

Respecto al valor biológico del producto, las proteínas del arroz presentan una composición distinta al de las proteínas de origen bovino, que, aunque ricas en aminoácidos esenciales, no alcanza el aporte nutricional de la leche de origen bovino para tres aminoácidos esenciales. Por ello, las fórmulas en base a proteína de arroz son complementadas con lisina, treonina, triptófano, carnitina, taurina, hierro y zinc, siendo de esta forma, de un uso seguro para niños alérgicos a la leche y la soya o con múltiples alergias (Fiocchi, Travaini et al. 2003, Fiocchi, Restani et al. 2006). El contenido energético de los hidrolizados en base a arroz es comparable al de fórmulas infantiles estándar. La composición lipídica de los hidrolizados en base a arroz es idéntica a la de las fórmulas infantiles estándar (Bocquet, Dupont et al. 2019).



En cuanto a la seguridad de estas fórmulas, los niveles de arsénico, metales pesados y pesticidas están estrictamente regulados según lo señalado para los alimentos destinados a niños menores de 3 años según la Directiva UE 2013/46 y su modificatoria 2016/14. El arroz es el cereal menos alergénico, desencadenando reacciones alérgicas en menos del 1% de los niños con alergias. Las proteínas de arroz podrían ser causa de alergia alimentaria no mediada por IgE, siendo que de 1963 a 2009, se reportaron 42 casos de enterocolitis inducida por alergia alimentaria (lo que significa menos de un caso por año) (Watanabe, Miyakawa et al. 1990). Siendo que, en estos reportes, la alergia se generó al arroz en su presentación en grano y no en su forma extensamente hidrolizada, es esperable que el número de casos de alergia a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz sea mucho más bajo.



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre el uso de fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en 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 y a la fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada) con intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres.

Para identificar documentos de interés para el presente dictamen, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo *The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *The National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), *Institute for Quality and Efficiency in Health Care* (IQWiG), el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas) y sitios web de organizaciones internacionales en nutrición clínica y pediatría. Por último, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal *ClinicalTrials.gov* del *National Institutes of Health*.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos en relación a la población e intervención de interés. Para ello, se usó términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Adicionalmente, se generó una alerta diaria vía correo electrónico en el portal PubMed con el objetivo de identificar estudios publicados posterior al 20 de julio de 2019 (fecha original de la búsqueda en PubMed).

Las estrategias de búsquedas según base de datos bibliográfica y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos se describen en las tablas de la sección Material Suplementario.



### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados). Los documentos incluidos debían responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir su inclusión. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. De esta forma, se seleccionarían GPC, ETS, metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO. Se incluyeron documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos puede observarse en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados del dictamen.

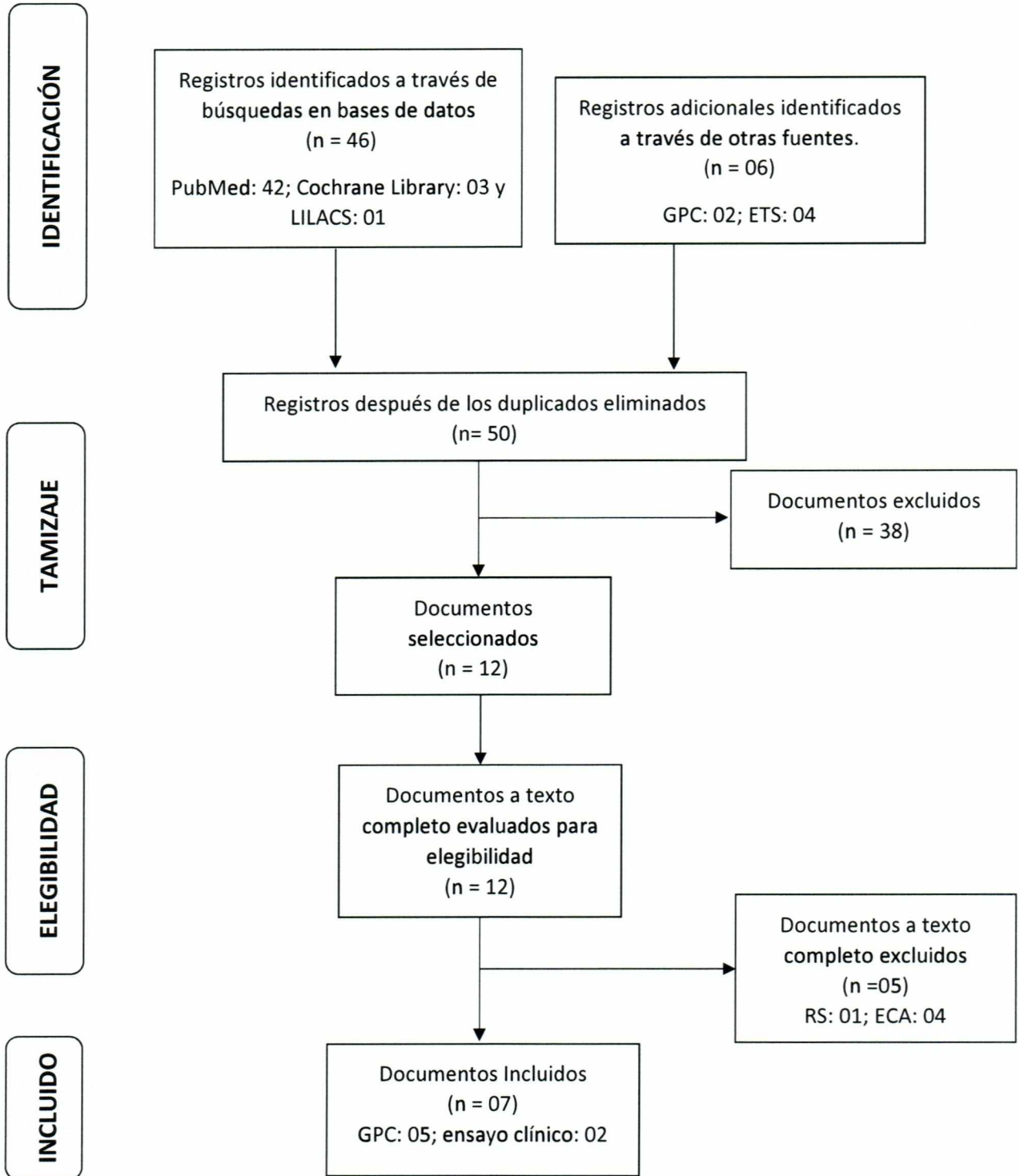


Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que basaron sus recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal *ClinicalTrials.gov*, estos fueron incluidos siempre que aportarán datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos incluidos.



#### IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según su tipo.

### Guías de práctica clínica (GPC) y Recomendaciones de Expertos:

#### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- World Allergy Organization - World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (Fiocchi, Brozek et al. 2010).
- European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition - Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines (Koletzko, Niggemann et al. 2012).
- Dupont et al., 2012 - Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics (Dupont, Chouraqui et al. 2012).
- Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) - Guía Clínica Alergia a Proteína de Leche de Vaca (Ministerio de Salud Pública).
- European Academy of Allergy and Clinical Immunology - EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy (Muraro, Werfel et al. 2014).

#### Revisiones sistemáticas (RS)

No se encontró una revisión sistemática que responda a la pregunta PICO del presente dictamen.



## Ensayos clínicos

### Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Vandenplas et al., 2014 - Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein Allergy (Vandenplas, De Greef et al. 2014).
- Reche et al., 2010 - The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy (Reche, Pascual et al. 2010).

### Publicaciones no incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Savino et al., 2005 - Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life (Savino, Castagno et al. 2005). No fue incluido dado que evalúa el empleo del producto de interés en una población con una condición de salud adicional a la de interés del presente dictamen.
- Vandenplas et al., 2014 - An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month (Vandenplas, De Greef et al. 2014). No fue incluido por que reporta resultados preliminares de un ensayo clínico que es incluido en su versión final en el presente dictamen.
- Fiocchi et al., 2006 - A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study (Fiocchi, Restani et al. 2006). no evalúa desenlaces de interés para el presente dictamen. No fue incluido dado que no evalúa desenlaces de interés para el presente dictamen.
- Girardet et al., 2013 - Growth and tolerance in infants fed an infant formula based on hydrolyzed rice proteins (Girardet, Rivero et al. 2013). No fue incluido dado que evaluó el producto de interés en población de niños sin alergia alimentaria.

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

**World Allergy Organization - World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (Fiocchi, Brozek et al. 2010)**

Esta guía tuvo como objetivo el brindar a los médicos una herramienta para el manejo de pacientes con alergia a la proteína de vaca. En cuanto a la metodología, la GPC se elaboró empleando la metodología GRADE. El equipo elaborador de la GPC se compuso de un equipo interdisciplinario que incluyó: alergistas, pediatras, gastroenterólogos, dermatólogos, epidemiólogos, expertos en diseño metodológico, dietistas y químicos de alimentos, además de representantes de organizaciones de pacientes alérgicos. Para la búsqueda de evidencia, se realizaron revisiones sistemáticas en tres buscadores: Medline, EMBASE y Cochrane Library hasta setiembre del 2009.

Respecto al empleo de la fórmula nutricional en base a hidrolizado de arroz, como parte de una de las preguntas clínicas abordadas en la GPC "¿Se debería emplear las fórmulas nutricionales en base a aminoácidos, fórmula extensivamente hidrolizada de suero o caseína, fórmula de soya o fórmula de arroz en niños con alergia a la leche de vaca mediada por IgE? La GPC señala que el hidrolizado de arroz es una alternativa disponible para la nutrición de pacientes con esta condición de salud. En cuanto a la evidencia sobre el empleo del hidrolizado de arroz en pacientes con alergia a la leche, la GPC señala que tal evidencia es escasa, no existiendo revisiones sistemáticas útiles para esta pregunta y solo algunos ensayos clínicos pequeños que comparan el empleo del hidrolizado de arroz con la fórmula basada en soya y en comparación con la fórmula en base a caseína. Específicamente para nuestra población de interés, la GPC señala que no hay información de ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA) sobre los beneficios relativos y desventajas de usar la fórmula en base a hidrolizado de arroz en comparación con la fórmula de aminoácidos.

Como recomendaciones, a pesar de la escasa evidencia, la GPC señala que, en niños con alergia a la leche de vaca mediada por IgE, se sugiere emplear fórmula de leche extensamente hidrolizada en lugar del hidrolizado extensivo de arroz (recomendación condicional / evidencia de muy baja calidad), dando esta recomendación por la amplia disponibilidad de la fórmula de leche extensamente hidrolizada. Adicionalmente, la guía recomienda el desarrollo de ECA bien diseñados y ejecutados que comparen la fórmula de soya con la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz se realicen en pacientes sospechosos de alergia a la leche mediada por IgE dado que la muy escasa evidencia sugiere un posible beneficio de utilizar una fórmula extensamente hidrolizada de

arroz en comparación con fórmula de soya, siendo que este beneficio debe ser confirmado en estudios.

De este modo, la GPC incluye al hidrolizado de arroz como una alternativa de terapia en pacientes con alergia a la leche de vaca, aunque menciona que otra alternativa (fórmula extensamente hidrolizada) sería prioritaria para su empleo en esta población. Específicamente para nuestra población de interés (alergia alimentaria a la fórmula de aminoácidos libres) la GPC señala que no existe evidencia disponible para establecer una recomendación.

**European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition - Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guidelines (Koletzko, Niggemann et al. 2012)**

El objetivo de esta guía fue brindar un enfoque práctico para el manejo de niños con alergia a la leche de vaca que presentan síntomas gastrointestinales mediante el uso de herramientas para el diagnóstico de la alergia a la leche de vaca con procedimientos a seguir para esta condición. En cuanto a su metodología, la guía cuenta con varias limitaciones, incluyendo la no descripción de la estrategia de búsqueda empleada para la recopilación de evidencia ni los criterios para la selección de estudios, no se detallan los métodos empleados para la evaluación de la calidad de la evidencia ni los niveles de evidencia ni la fuerza de las recomendaciones descritas en el documento.

Respecto al producto de interés, la guía recomienda el uso del hidrolizado parcial o extenso a base de arroz, dado que han probado ser fórmulas seguras y eficientes en niños con alergia a la leche de vaca. La guía no establece una recomendación específica para el empleo de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en la población de interés del presente dictamen. ESPGHAN señala que, dada la limitada evidencia a corto y largo plazo sobre reacciones alérgicas a las fórmulas a base de arroz, el empleo del hidrolizado en base a arroz se recomienda en grupos de niños seleccionados, en sí, para los que rechacen o no toleren la fórmula extensamente hidrolizada o en familias estrictamente vegetarianas (que no consumen ningún producto de origen animal) veganas. De este modo, ESPGHAN recomienda el empleo del hidrolizado en base a arroz en la población con alergia a la leche de vaca cuando esta no tolere la fórmula extensamente hidrolizada. ESPGHAN no establece una recomendación específica para nuestra población de interés.

**Dupont et al., 2012 - Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics (Dupont, Chouraqui et al. 2012)**

El objetivo del documento del Committee on Nutrition de la French Society of Paediatrics (FSP) fue esclarecer el manejo dietético (con referencia a la naturaleza, duración, beneficios y riesgos) de los pacientes con alergia a leche de vaca en base al conocimiento a la fecha de su realización.

Para el manejo del paciente con alergia a la leche de vaca, el documento señala que en una primera instancia es necesario el diagnóstico basado en los síntomas descritos en la historia clínica, y, en segundo lugar, la eliminación de la leche de vaca de la dieta infantil. Sin ello, no es posible la eliminación de la leche de vaca de la dieta, dado que sería un acto injustificado que puede causar perjuicio al niño. En los casos en que el niño no se amamante o si la madre no puede o no tiene deseos de seguir con la lactancia, la primera opción a brindar es la fórmula extensamente hidrolizada de leche de vaca. En los casos que no se obtenga el resultado deseado con esta fórmula, se puede introducir una fórmula en base a aminoácidos libres. En cuanto al hidrolizado de arroz, FSP señala que ha demostrado eficacia tanto en términos de ausencia de alergia como de crecimiento. De este modo, FSP, reconoce a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz como una alternativa a la fórmula extensamente hidrolizada de origen animal. FSP no emite una recomendación específica sobre el empleo del hidrolizado de arroz en nuestra población de interés (paciente con alergia alimentaria a la fórmula a base de aminoácidos libres).

En cuanto al aspecto económico del empleo del producto, FSP señala que el costo y reembolso por parte del sistema de salud del empleo del hidrolizado de arroz varía de un estado miembro a otro en la Unión Europea, lo que puede influir en la decisión de su uso dentro de un sistema sanitario.

De esta forma, FSP señala que el hidrolizado de arroz sería una alternativa útil a las fórmulas extensamente hidrolizadas de origen animal para el manejo de niños con alergia alimentaria a la leche de vaca. FSP no emite una recomendación específica para los pacientes con alergia alimentaria a la fórmula en base a aminoácidos libres.

**Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) - Guía Clínica Alergia a Proteína de Leche de Vaca (Ministerio de Salud Pública)**

El objetivo de la GPC de MINSAL Chile fue brindar una referencia para la atención de los pacientes con alergia a proteína de leche de vaca para orientar en el diagnóstico y tratamiento precoz y oportuno, evitar el sobrediagnóstico, mejorar el diagnóstico precoz,

unificar criterios para el diagnóstico y la derivación de pacientes, promover la lactancia materna con dieta de exclusión materna como tratamiento efectivo y estandarizar la indicación de fórmulas y alimentación complementaria en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca.

Respecto a la población de interés (pacientes con alergia o intolerancia a la fórmula en base a aminoácidos libres), la GPC no emite recomendación en específico. Como recomendaciones para la población de pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca, MINSAL Chile señala que, en los niños con alergia a la proteína de leche de vaca alimentados con fórmula, se debe recomendar el empleo de la fórmula extensamente hidrolizada o la fórmula en base a aminoácidos libres (grado de recomendación B, basada en estudios de calidad moderada). En relación a la tecnología en evaluación, la guía no hace mención a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz como una alternativa en pacientes con alergia alimentaria.

De esta manera, la GPC de MINSAL Chile señala a la fórmula extensamente hidrolizada y a la basada en aminoácidos libres como alternativas para pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca. Específicamente para la población de interés (pacientes con alergia o intolerancia a la fórmula en base a aminoácidos libres, MINSAL Chile no emite recomendaciones específicas. A su vez, la GPC no incluye a la fórmula extensamente hidrolizada en base a proteína de arroz como una alternativa para pacientes con alergia alimentaria.

**European Academy of Allergy and Clinical Immunology - EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy (Muraro, Werfel et al. 2014)**

El objetivo de esta GPC elaborada por EAACI fue brindar recomendaciones basadas en evidencia para el diagnóstico y manejo de alergias alimentarias en pacientes de todas las edades (incluyendo pacientes de pediatría). Para el desarrollo de esta guía, el equipo redactor realizó tres RS sobre la epidemiología, diagnóstico y manejo de la alergia alimentaria. Como antecedente y base de este documento, se tomó como base al documento de posición de EAACI sobre reacciones adversas hacia alimentos. La GPC fue desarrollada utilizando el enfoque de la guía "*Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation*" (AGREE II), y contó con la participación de expertos en el diagnóstico y tratamiento de alergia alimentaria de 12 países europeos.

Para la gradación de la evidencia, la guía clasifica sus recomendaciones según nivel de evidencia y grados de recomendación. Al respecto de la alergia alimentaria a la leche de



vaca, la GPC recomienda el uso de dietas de eliminación en primera instancia (nivel de evidencia IV, recomendación D). Adicionalmente, EAACI señala que la fórmula extensamente hidrolizada es una alternativa que presenta evidencia que demuestra su perfil hipoalergénico, siendo la primera alternativa a brindar en niños con alergia a la proteína de leche de vaca, siendo, además, la fórmula en base a aminoácidos libres otra opción a recomendar para esta población (nivel de evidencia I, recomendación A). Respecto a la población de interés del presente dictamen (pacientes con alergia o intolerancia a la fórmula en base a aminoácidos libres), la GPC no emite recomendaciones. Respecto a la tecnología en evaluación (fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz), la GPC señala que es un producto de reciente introducción para su uso comercial en países europeos, siendo necesario el desarrollo de estudios que comparen el beneficio de esta fórmula respecto al uso de la fórmula extensamente hidrolizada o la basada en soya.

De este modo, la GPC de EAACI, no emite una recomendación específica respecto al manejo nutricional de pacientes con intolerancia o alergia a la fórmula en base a aminoácidos libres. De igual forma, respecto al uso de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz, la GPC no emite recomendaciones sobre su uso, señalando que su reciente introducción al mercado de fórmulas nutricionales hace necesario evaluar su utilidad respecto al de otras fórmulas actualmente disponibles.


## ii. ENSAYOS CLÍNICOS

**Vandenplas et al., 2014 - Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein Allergy (Vandenplas, De Greef et al. 2014)**


El ensayo clínico de Vandenplas et al., buscó evaluar la eficacia de una nueva fórmula nutricional infantil a base de proteína de arroz extensamente hidrolizada en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca. Este estudio fue incluido como evidencia indirecta para el presente dictamen dado que no evaluó el uso de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en la población de interés para el presente dictamen.

Este estudio se realizó entre abril de 2011 y marzo de 2013, siendo un estudio prospectivo, de etiqueta abierta, sin aleatorización y sin grupo control. Se seleccionaron niños que inicialmente presentaron síntomas que sugerían alergia a la proteína de la leche de vaca con los siguientes criterios diagnósticos (basados en la presencia de una combinación de los siguientes síntomas): malestar general (malestar persistente o cólico > 3 horas/día y queja/irritabilidad al menos tres días/semana desde al menos una semana), signos y síntomas gastrointestinales (frecuente regurgitación, vómitos, diarrea, estreñimiento con o






sin erupción perianal y sangre en las heces), síntomas respiratorios (secreción nasal, otitis media, tos crónica y sibilancias sin relación con infección) así como manifestaciones dermatológicas (dermatitis atópica, angioedema, urticaria no relacionada con las infecciones agudas, consumo de medicamentos, entre otras). Se desarrolló un puntaje basado en síntomas que comprende a la gran mayoría de los síntomas de la alergia a la proteína de leche de vaca reportados en la literatura, así como se hizo una calificación de la severidad de cada síntoma presentado. Los niños que se encontraron con alergia a la proteína de leche de vaca fueron incluidos en el estudio después del diagnóstico confirmado por un reto oral positivo con fórmula infantil estándar, excepto si el reto estaba contraindicado. Los pediatras evaluaron el puntaje según la sintomatología antes y durante el reto de comida, así como a los primer, tercer y sexto meses. Un reto positivo fue el criterio de inclusión para el estudio.



Los niños incluidos fueron alimentados con la nueva fórmula extensamente hidrolizada a base de arroz durante seis meses. Las fórmulas infantiles son el único alimento recomendado para infantes menores de seis meses. Se introdujeron alimentos al destete. Siguiendo los consejos de los pediatras, se recomendó de forma específica evitar los productos con origen en la leche de vaca. La escala basada en síntomas se evaluó al primer, tercer y sexto mes después del inicio del tratamiento dietético con el hidrolizado de arroz. El crecimiento (peso y longitud) fue monitoreado y evaluado como puntajes z de acuerdo con los estándares de Crecimiento Infantil de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La tolerancia a la alimentación y los eventos adversos fueron registrados a lo largo de los seis meses del estudio.



Como resultados, 42 infantes fueron seleccionados para el estudio, de ellos cuarenta se incluyeron (21 niños, 19 niñas; edad: 3.4+1,5 meses (media + desviación estándar); rango: 0–6 meses). Treinta y ocho niños tuvieron un reto positivo, confirmando la alergia a la leche de vaca. Dos pacientes no fueron retados con leche de vaca debido a la presentación de una reacción anafiláctica inicial. Esta fue la población evaluada mediante el análisis por intención a tratar del estudio, utilizada para evaluar la hipoalergenicidad y evolución de los parámetros de crecimiento. En catorce de los 38 lactantes hubo un tipo de reacción inmediata. Una prueba cutánea de alergia se realizó en 17 lactantes y fue positiva en 15 lactantes (media de la roncha: 11 mm [rango, 3–25 mm]). Cuatro pacientes abandonaron antes de finalizar el estudio (tres padres decidieron detener la participación de sus hijos porque en su opinión al niño no le gustó ni aceptó la fórmula en estudio y prefirió la fórmula que recibió antes del reto. Un paciente no se presentó para la visita después de un mes).

La tolerancia fue evaluada en la población de análisis por intención de tratar (40 pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca). Todos los participantes mantuvieron la intolerancia. En cuanto a los eventos adversos, se reportaron 79 durante el periodo de

observación de 6 meses. De estos eventos adversos, cinco fueron serios, aunque no estuvieron relacionados con la fórmula en estudio (dos bronquiolitis, una neumonía y dos pielonefritis). Un evento adverso no serio relacionado al producto en estudio (rechazo al alimento) llevó a finalizar la participación del paciente para este estudio. Otros eventos adversos reportados problemas al oído-nariz-garganta (73 %), infección del tracto gastrointestinal (14.9 %) y varicela (4.1 %).

Se evaluó el cambio en la escala basada en los síntomas en los 38 lactantes alérgicos quienes fueron evaluados después de un mes de alimentación con el hidrolizado de arroz. Treinta y seis de los 38 recibieron la fórmula de estudio durante seis meses. El puntaje de la escala basada en síntomas fue significativamente menor en cada punto de tiempo (1, 3 o seis meses) que al inicio ( $p < 0.001$ ). Todos los parámetros que componen la puntuación escala basada en síntomas habían disminuido después de un mes de tratamiento dietético con la fórmula de estudio, confirmándose este resultado a los tres y seis meses (inicio del estudio: 5.3 % de los niños tenía deposiciones de características normales, a un mes con hidrolizado de arroz: 52.6 % tenía heces normales [ $p < 0.0001$ ]). Al final del periodo de seis meses, el 77.8 % de los bebés tenía deposiciones normales. La puntuación de regurgitación disminuyó en un 75 % durante el primer mes (de  $2.4 \pm 2.2$  a  $0.6 \pm 0.9$ ,  $p < 0.0001$ ), y esta disminución persistió a los 90 días ( $0.5 \pm 0.9$ ) y 180 días ( $0.1 \pm 0.3$ ).

En cuanto al crecimiento, 36 niños fueron alimentados con la fórmula de estudio por al menos seis meses. Los parámetros de crecimiento fueron evaluados como puntajes z de acuerdo con los estándares de crecimiento infantil de la OMS. Al momento del enrolamiento, las puntuaciones z de peso para la edad, peso para la longitud e índice de masas corporal (IMC) fueron todas negativas ( $-0.7$ ), lo que indicaba un ligero retraso en el crecimiento. A partir del primer mes de la alimentación con la fórmula del estudio, el peso para la edad, el peso para longitud, y las puntuaciones z de IMC aumentaron significativamente y se normalizaron según los estándares de crecimiento infantil de la OMS para el final del periodo de estudio.

Entre las limitaciones metodológicas del estudio, se debe mencionar que fue un estudio de etiqueta abierta, sin grupo control y no aleatorizado. Las características del diseño de estudio descritas condicionan la posibilidad de introducción de sesgos que pueden alterar la precisión de los resultados (validez interna).

De este modo, se encontró una buena tolerancia oral a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz, siendo además que los niños obtuvieron una mejoría en índices pondoestaturales (normalización acorde a los estándares de crecimiento infantil de la OMS), además de la disminución de síntomas gastrointestinales.



### **Reche et al., 2010 - The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy (Reche, Pascual et al. 2010)**


Este fue un ensayo clínico, aleatorizado, abierto, de grupos paralelos, buscó comparar una fórmula comercial infantil extensamente hidrolizada con una fórmula experimental a base de proteína de arroz. Este ECA fue incluido como evidencia indirecta al no evaluar el uso de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en la población de interés del presente dictamen.

Entre septiembre de 2004 y Junio de 2006 se reclutaron 92 recién nacidos a término con los siguientes criterios de inclusión: la presencia de reacciones inmediatas (principalmente urticaria, eritema y angioedema relacionados con el consumo de proteína de leche de al menos dos horas previas, la presencia de IgE específica a la leche de vaca o a la proteína de leche de vaca (por prueba de punción cutánea o anticuerpos séricos) y, a menos que se indique lo contrario, una prueba de reto de alimentos positivo para la proteína de leche de vaca según el protocolo habitual del Hospital Universitario (Madrid, España), lugar donde se realizó el estudio e institución de la cual se obtuvo aprobación por el comité de ética institucional. Se obtuvo consentimiento informado de los padres del niño participante. En este estudio se empleó como fórmula a base de arroz "RisolacTM" (Heinz Italia, Plasmon, Milán).





En cuanto a la fórmula nutricional experimental, esta fórmula proviene de un arroz muy hidrolizado, complementada con L-lisina y L-treonina con el fin de acercar la composición de aminoácidos a la de la leche humana. La composición de la fórmula cumplía con la legislación de la European Commission Directive. La fórmula de control (fórmula extensamente hidrolizada) empleada fue la misma a lo largo del estudio y fue dada según la edad del participante (HRPF 1 [de 0-6 meses] y fórmula de continuación HRPF 2 [a partir de los 6 meses de edad]). Se realizaron pruebas de tolerancia para ambas fórmulas tras el reclutamiento en todos los niños. Los niños tolerantes a los productos del estudio fueron seguidos hasta aproximadamente los 24 meses de edad. En esta etapa inicial, un niño fue retirado del estudio como resultado de una reacción alérgica a la fórmula extensamente hidrolizada.

Como parte de las evaluaciones se incluyeron parámetros de crecimiento (peso y longitud supina). Las evaluaciones de seguimiento se dieron a las visitas realizadas a los tres y seis meses después del enrolamiento del participante o a la edad de 12, 18 y 24 meses. En cada visita, los investigadores realizaron una evaluación general que se incluía en la historia clínica y también evaluaron la tolerancia a los productos. Se dieron instrucciones escritas para la introducción de alimentos complementarios según las pautas anteriormente mencionadas, siendo la tolerancia evaluada en visitas posteriores. Se midieron los



parámetros de crecimiento, así como determinación de IgE y niveles específicos de IgE en cada visita. A la edad de 12 meses, los niveles totales de IgE fueron medidos, así como la IgE específica para cada leche diferente. Del total de participantes, 81 niños completaron con éxito el estudio de acuerdo con el protocolo, después de confirmar su tolerancia clínica a los productos en la visita de línea de base, cinco infantes en el brazo experimental que recibió fórmula de hidrolizado en base a arroz abandonaron el seguimiento debido a: dos se negaron a tomar la fórmula de estudio, dos por no asistir a las visitas de seguimiento y uno como resultado del estreñimiento severo, que estuvo presente desde el inicio del estudio. Cinco infantes abandonaron el estudio en el grupo de la fórmula extensamente hidrolizada por las siguientes razones: dos se negaron a tomar la fórmula de estudio, dos por no asistir al seguimiento y el otro por irse a vivir a otro país. De este modo, hubo 41 infantes en el grupo de fórmula de arroz y 40 en el grupo de fórmula de leche extensamente hidrolizada.



Como resultados, respecto al desenlace primario de evaluación, la tolerancia clínica al hidrolizado de arroz se encontró que era similar en comparación al de la fórmula extensamente hidrolizada (la diferencia en la tolerancia clínica entre los grupos no fue estadísticamente significativa). Para este último grupo, un niño mostró reacción inmediata a la fórmula (urticaria en cara y tronco). Todos los lactantes mostraron resultados negativos a la prueba de punción cutánea, en ambos grupos. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre el número de infantes en los dos grupos que no se hicieron tolerantes a la fórmula de leche de vaca durante el curso del estudio. En el grupo de la fórmula extensamente hidrolizada, 21 niños fueron tolerantes a la leche de vaca a los 12 meses, 28 a los 18 meses y 31 a los 24 meses. En el de hidrolizado de arroz, 18 fueron tolerantes a la proteína de leche de vaca a los 12 meses, 26 a los 18 meses y 31 a los 24 meses. Los niveles específicos de IgE de los niños que permanecieron alérgicos a la leche de vaca a los 2 años de edad no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Finalmente, los parámetros de crecimiento evaluados como puntajes z de acuerdo con los estándares de crecimiento infantil de la OMS, tanto el de peso para la edad y el de altura para la edad, no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en sus mediciones a los tres, seis, doce y dieciocho meses desde el inicio del enrolamiento. Cabe precisar que, si bien se presenta una gráfica sobre los resultados en la evaluación de los parámetros de crecimiento, no se presentaron los valores absolutos obtenidos en cada visita según brazo de estudio, aunque la gráfica se correspondería con lo reportado por los autores.


En cuanto a las limitaciones del estudio, se debe señalar que al ser un estudio de etiqueta abierta presenta la posibilidad de introducción de sesgos durante su desarrollo, lo que puede afectar la validez interna, limitando su interpretación como evidencia.

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
"USO DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA A BASE DE PROTEÍNA DE ARROZ EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE ALERGI A ALIMENTARIA SEVERA O INTOLERANCIA A LA LECHE DE VACA Y QUE ADEMÁS PRESENTAN ALERGI A O INTOLERANCIA A LA FÓRMULA A BASE DE AMINOÁCIDOS LIBRES"


De este modo, los hallazgos del estudio de Reche et al., encuentran que, comparado con la fórmula extensamente hidrolizada, el desarrollo de tolerancia a la leche de vaca durante el periodo de estudio fue similar. Adicionalmente, la ganancia en crecimiento, medida bajo los estándares propuestos por la OMS, fue similar en ambos grupos. En conclusión, el hidrolizado en arroz sería una alternativa útil frente a la alergia alimentaria a la leche de vaca habiendo sido comparado con una fórmula ampliamente utilizada para esta condición de salud.




## V. DISCUSIÓN



Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta la actualidad sobre el uso de fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria severa con intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres. Como resultado de la búsqueda, se encontraron cinco documentos o publicaciones: tres GPC elaboradas por la World Allergy Organization (WAO), European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) y French Society of Paediatrics (FSP); y dos ensayos clínicos realizados por Vandemplas et al., y Reche et al. Cabe precisar que ninguno de los ensayos clínicos, que, adicionalmente, fueron empleados por evidencia por las GPC incluidas, no evaluaron el empleo de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en pacientes con alergia alimentaria a la fórmula a base de aminoácidos libres si no en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca, por lo que son incluidos como evidencia indirecta para el presente dictamen.



En cuanto a las GPC, la guía DRACMA de la WAO incluye al hidrolizado de arroz como una alternativa de terapia en pacientes con alergia a la leche de vaca, aunque menciona que otra alternativa sería prioritaria para su empleo en esta población con alergia alimentaria. Para nuestra población de interés (alergia alimentaria a la fórmula de aminoácidos libres), la GPC señala que no existe evidencia disponible para establecer una recomendación sobre el uso de la fórmula a base de hidrolizado de arroz en comparación a la fórmula de aminoácidos libres. La GPC de ESPGHAN recomienda el empleo del hidrolizado en base a arroz para pacientes con alergia a la leche de vaca cuando esta no tolere la fórmula extensamente hidrolizada. La GPC de FSP señala que el hidrolizado de arroz sería una alternativa útil a las fórmulas extensamente hidrolizadas de origen animal para el manejo de niños con alergia alimentaria a la leche de vaca. La GPC de EAACI reconoce a la fórmula extensamente hidrolizada en base a proteína de arroz como una alternativa para el tratamiento de pacientes con alergia alimentaria a la leche de vaca. Sin embargo, señala que esta tecnología es de reciente aparición, por lo que no puede emitir una recomendación de su uso estando a la espera de evidencia para realizar una evaluación de la utilidad de esta tecnología. Por su lado, la GPC de MINSAL Chile no hace mención a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz como alternativa nutricional para la población de interés.



De esta forma, las GPC de WAO, ESPGHAN y FSP incluidas señalan a la fórmula a base de hidrolizado de arroz como una alternativa para el paciente con alergia alimentaria a la leche de vaca, EAACI menciona que se requiere evidencia para recomendar su uso, y MINSAL Chile no hace mención de la tecnología de interés como una alternativa para el tratamiento de pacientes con alergia alimentaria a la leche de vaca. Sin embargo,

particularmente para nuestra población de interés (pacientes con alergia severa o intolerancia a la leche de vaca con alergia alimentaria a la fórmula de aminoácidos libres), las GPC no emiten recomendaciones específicas dado que no existe evidencia disponible.



Los dos ensayos clínicos incluidos en el presente dictamen se incluyen como evidencia indirecta ya que no realizan una evaluación de la fórmula nutricional en base a hidrolizado de arroz en la población de interés para el presente dictamen, sino solo en la población con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca. En cuanto al estudio de Vandénplas et al., ensayo clínico abierto que buscó evaluar la eficacia de una nueva fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en lactantes con alergia a la proteína de leche de vaca encontró una buena tolerancia oral a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz. Adicionalmente, los niños obtuvieron una mejoría en índices ponderoestaturales (normalización acorde a los estándares de crecimiento infantil de la OMS), además de presentar una disminución en síntomas gastrointestinales respecto a las mediciones hechas al momento del enrolamiento. Por su lado, el estudio de Reche et al., ensayo clínico abierto, de grupos paralelos, que buscó comparar una fórmula comercial infantil extensamente hidrolizada a base de leche de vaca con una fórmula experimental a base de proteína de arroz en niños con intolerancia a leche de vaca encontró que, los niños alimentados con hidrolizado de arroz presentaron una ganancia en crecimiento (medida bajo los estándares propuestos por la OMS) similar a los alimentados con fórmula extensamente hidrolizada. Los estándares de crecimiento de la OMS son útiles para la evaluación de la salud y bienestar nutricional de los menores, estableciendo puntos de corte de crecimiento según edad y talla, siendo que la tendencia observada en valores antropométricos en niños por debajo de los puntos de corte establecidos incrementan la posibilidad de muerte e indican desnutrición o retraso en el crecimiento (World Health Organization 2006). El empleo de este estándar en ambos ensayos fue apropiado para evaluar la ganancia de crecimiento de los niños expuestos al empleo de fórmulas nutricionales.



De esta forma, los dos ensayos clínicos incluidos, señalan beneficios en el empleo de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca, incluyendo ganancia en índices ponderoestaturales y disminución de sintomatología gastrointestinal, siendo ambos desenlaces de interés desde la perspectiva del paciente. Los participantes de ambos ensayos tuvieron una buena tolerancia oral a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz, característica que ha sido encontrada de igual forma en estudios con niños sanos, siendo tolerado por más del 90 % de los niños, además de obtenerse una ganancia de peso de  $23.2 \pm 4.3$ g (valor muy cercano al estándar de la OMS [ $22.2 \pm 1.8$  g/día,  $p = 0.09$ ]) al igual que para las puntuaciones z para el peso, la altura y el IMC (acordes al estándar de crecimiento infantil para la OMS) (Girardet, Rivero et al. 2013). No obstante,

estos ensayos tienen ciertas características que disminuyen la validez interna dado el alto riesgo de sesgos como ser estudios de etiqueta abierta (siendo además el estudio de Vandenas et al., no aleatorizado y sin grupo control), con lo cual hay que tener cautela a la hora de interpretar los resultados obtenidos. Las características mencionadas, hacen a estos estudios ser considerados como evidencia de baja calidad. A pesar de ello de estas limitaciones, cabe destacar que los resultados de ambos ensayos son consistentes en indicar un beneficio en índices ponderales y disminución de sintomatología gastrointestinal del empleo de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca, siendo ambos desenlaces clínicos de interés desde la perspectiva del paciente.

El arroz es un alimento ampliamente distribuido y tiene como característica presentar una de las menores tasas de alergia alimentaria presente (alergia al arroz presente en <1 % de niños) (Flocchi, Dahda et al. 2016). Dado que la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz es un producto de un origen distinto (vegetal) al de la leche de vaca (origen animal), es plausible que los pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca no presenten reacción adversa a este producto. La fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz presenta un contenido energético, composición lipídica y proteica comparable al de otras fórmulas nutricionales hidrolizadas, incluyendo las basadas en leche de origen animal (incluida las derivadas de leche de vaca), siendo de este modo una alternativa con un perfil nutricional y energético adecuado para las necesidades de los niños con alergia alimentaria, siendo además un producto comercial que cumple con regulaciones internacionales respecto a la calidad y seguridad de uso como fórmula nutricional.

A pesar que la evidencia es escasa respecto al uso de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en pacientes con alergia alimentaria, más aún, no habiéndose encontrado evidencia directa del empleo de la fórmula nutricional basada en proteína de arroz en pacientes con alergia alimentaria a la fórmula a base de aminoácidos libres, los expertos clínicos mencionan que la ingesta de la fórmula nutricional de hidrolizado de arroz permitiría contrarrestar el impacto a largo plazo en índices ponderales en pacientes incluidos en la población de interés del presente dictamen, señalando que en EsSalud no existiría disponibilidad de un producto a brindar a esta población. Los expertos señalan tener experiencia en el empleo del producto de interés, encontrando una ganancia de peso y buena tolerancia oral al producto de interés en pacientes con alergias alimentarias. Este punto se condice con lo reportado por las GPC de WAO, ESPGHAN y FSP, las que señalan que el hidrolizado en base a proteína de arroz sería una alternativa nutricional útil al igual que las fórmulas a base de aminoácidos libres y la fórmula extensamente hidrolizada en pacientes con alergia a la proteína de leche de vaca, y en los ensayos clínicos incluidos en el presente dictamen, los que encuentran beneficio en índices ponderales y



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.° 032-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019  
"USO DE FÓRMULA EXTENSAMENTE HIDROLIZADA A BASE DE PROTEÍNA DE ARROZ EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DIAGNÓSTICO DE ALERGIA ALIMENTARIA SEVERA O INTOLERANCIA A LA LECHE DE VACA Y QUE ADEMÁS PRESENTAN ALERGIA O INTOLERANCIA A LA FÓRMULA A BASE DE AMINOÁCIDOS LIBRES"

disminución de sintomatología gastrointestinal en pacientes que emplearon la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz, siendo estos dos desenlaces clínicos de interés desde la perspectiva del paciente.

Así, con la evidencia disponible a la actualidad, se tendría que la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz presenta una buena tolerancia oral y aporta beneficios en índices ponderoestaturales en pacientes con alergia a la leche de vaca, siendo además similar en sus beneficios a la fórmula extensamente hidrolizada.



## VI. CONCLUSIONES



- En el presente documento, se evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad sobre el uso de fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en 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 y a la fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada) y que además presentan intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres.



- Las GPC de *World Allergy Organization (WAO)*, *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN)* y *French Society of Paediatrics (FSP)* no brindan recomendaciones específicas para la terapia nutricional en pacientes con alergia alimentaria a la fórmula nutricional en base a aminoácidos libres. Los tres documentos reconocen a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz como una alternativa, al igual que la fórmula en base a aminoácidos libres y a la fórmula extensamente hidrolizada, para el manejo nutricional de pacientes con alergia alimentaria a la leche de vaca. La GPC de EAACI, señala que la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz es una alternativa nueva que requiere mayor estudio, no emitiendo recomendaciones, mientras que la GPC de MINSAL Chile no hace mención a la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz.



- Los dos ensayos clínicos evaluados (Vandenplas et al. y Reche et al.) fueron incluidos como evidencia indirecta ya que no realizan una evaluación de la fórmula nutricional en base a hidrolizado de arroz en la población de pacientes con alergia alimentaria a la fórmula a base de aminoácidos, sino solo en la población con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca. Ambos ensayos clínicos señalan una buena tolerancia oral y beneficios en el empleo de la fórmula nutricional en base a hidrolizado de arroz en pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de vaca en mejora de índices pondoestaturales y disminución de sintomatología gastrointestinal (ambos desenlaces de interés desde la perspectiva del paciente). Sin embargo, existen limitaciones respecto a los diseños metodológicos empleados en los estudios que podrían introducir sesgos, como su diseño de etiqueta abierta.
- El arroz es el alimento que presenta las menores tasas de alergia alimentaria (alergia al arroz presente en <1 % de niños). Al ser la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz un producto de un origen vegetal, sería plausible esperar que los pacientes con alergia alimentaria a la proteína de leche de

vaca no presenten reacción adversa a este producto. La fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz es un producto con una composición similar a fórmulas extensamente hidrolizadas de origen animal (incluyendo a las derivadas de leche de vaca), por lo que sería una alternativa útil para suplir las necesidades nutricionales de pacientes con alergia alimentaria.



- La evidencia respecto al uso de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz en pacientes con alergia alimentaria es escasa, no encontrándose evidencia sobre el empleo de la fórmula nutricional basada en proteína de arroz en pacientes con alergia alimentaria a la fórmula a base de aminoácidos libres. No obstante, los expertos clínicos señalan tener experiencia en el empleo de la fórmula, encontrando beneficio en indicadores ponderoestaturales durante su uso, además de presentar buena tolerancia oral. Lo señalado por los clínicos se correspondería con lo señalado en las GPC de WAO, ESPGHAN y FSP y los ensayos clínicos evaluados respecto a la mejora de índices ponderoestaturales en pacientes alimentados con la tecnología en evaluación, además de describirse una buena tolerancia oral al producto.



- De esta forma, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) Existe plausibilidad biológica para pensar de manera razonable que el uso de una fórmula de origen distinto (arroz-vegetal) al que ha provocado la alergia (vaca-animal) tendría menos probabilidad de generar una nueva reacción alérgica que una fórmula del mismo origen., ii) Las GPC de WAO, ESPGHAN y FSP incluyen a la fórmula extensamente hidrolizada a base de arroz como alternativa para los pacientes con alergia a la leche de vaca, iii) la poca evidencia identificada, aunque de baja calidad, es consistente entre sí y con lo observado en la experiencia de uso de los especialistas de la institución, y iv) en el contexto de EsSalud, para la población de interés del presente dictamen, actualmente no se dispone de una alternativa nutricional.



- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI- aprueba el uso de la fórmula nutricional a base de hidrolizado de arroz en 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 y a la fórmula de proteína de leche de vaca extensamente hidrolizada) y que además presentan intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres, según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.

## VII. RECOMENDACIONES

Se sugiere llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del uso de la fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz y registrar los datos sobre eventos adversos posiblemente relacionados al uso de esta fórmula para reportarlos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

### Desenlaces clínicos a reportar por paciente (según Anexo N° 1)

- 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.

## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bocquet, A., et al. (2019). "Efficacy and safety of hydrolyzed rice-protein formulas for the treatment of cow's milk protein allergy." Archives de pediatrie.

Dupont, C., et al. (2012). "Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics." British Journal of Nutrition 107(3): 325-338.

European Commission (2006). "Commission Directive 2006/141/EC of 22 December 2006 on infant formulae and follow-on formulae and amending Directive 1999/21/EC." Official Journal of the European Union 401: 15.

Fiocchi, A., et al. (2010). "World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines." World Allergy Organization Journal 3(4): 57.

Fiocchi, A., et al. (2016). "Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines." World Allergy Organization Journal 9(1): 35.

Fiocchi, A., et al. (2006). "A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study." Clinical & Experimental Allergy 36(3): 311-316.

Fiocchi, A., et al. (2006). "A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study." Clin Exp Allergy 36(3): 311-316.

Fiocchi, A., et al. (2010). "Diagnosis and Rationale for Action Against Cow's Milk Allergy (DRACMA): a summary report." J Allergy Clin Immunol 126(6): 1119-1128.e1112.

Fiocchi, A., et al. (2003). "Tolerance to a rice hydrolysate formula in children allergic to cow's milk and soy." Clin Exp Allergy 33(11): 1576-1580.


Halken, S. (2004). "Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention." Pediatric Allergy and Immunology 15: 9-32.

Heine, R. G., et al. (2002). "Cow's milk allergy in infancy." Curr Opin Allergy Clin Immunol 2(3): 217-225.

Høst, A. (1994). "Cow's milk protein allergy and intolerance in infancy Some clinical, epidemiological and immunological aspects." Pediatric Allergy and Immunology 5(S6): 5-36.

Høst, A. (2002). "Frequency of cow's milk allergy in childhood." Annals of Allergy, Asthma & Immunology 89(6): 33-37.

Jarvinen, K. M. and P. Chatchatee (2009). "Mammalian milk allergy: clinical suspicion, cross-reactivities and diagnosis." Curr Opin Allergy Clin Immunol 9(3): 251-258.




Koletzko, S., et al. (2012). "Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines." Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 55(2): 221-229.

Lasekan, J. B., et al. (2006). "Growth, tolerance and biochemical measures in healthy infants fed a partially hydrolyzed rice protein-based formula: a randomized, blinded, prospective trial." Journal of the American college of nutrition 25(1): 12-19.

Ministerio de Salud Pública "GUÍA CLÍNICA ALERGIA A PROTEÍNA DE LECHE DE VACA."

Morisset, M., et al. (2006). "Allergy to an amino-acid formula in infants: residual soy allergens in soybean oil are incriminated." Journal of Allergy and Clinical Immunology 117(2): S40.

Muraro, A., et al. (2014). "EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy." Allergy 69(8): 1008-1025.



Parekh, H. and S. L. Bahna (2016). "Infant formulas for food allergy treatment and prevention." Pediatric annals 45(4): e150-e156.

Reche, M., et al. (2010). "The effect of a partially hydrolyzed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy." Pediatric Allergy and Immunology 21(4p1): 577-585.

Savino, F., et al. (2005). "Z-score of weight for age of infants with atopic dermatitis and cow's milk allergy fed with a rice-hydrolysate formula during the first two years of life." Acta Paediatrica 94: 115-119.



Tojo, R. and B. Caballero (2001). Tratado de nutrición pediátrica, Doyma.

Vandenplas, Y., et al. (2014). "Safety of soy-based infant formulas in children." Br J Nutr 111(8): 1340-1360.

Vandenplas, Y., et al. (2014). "An extensively hydrolysed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy: preliminary results after 1 month." Archives of disease in childhood 99(10): 933-936.

Vandenplas, Y., et al. (2014). "Safety and tolerance of a new extensively hydrolyzed rice protein-based formula in the management of infants with cow's milk protein allergy." European journal of pediatrics 173(9): 1209-1216.

WATANABE, M., et al. (1990). "Production of hypoallergenic rice by enzymatic decomposition of constituent proteins." Journal of food science 55(3): 781-783.

## IX. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente pediátrico a ser considerado para recibir fórmula extensamente hidrolizada a base de proteína de arroz, debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del producto farmacéutico al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-ETSI-ESSALUD-2016:

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Pacientes pediátricos con diagnóstico de alergia alimentaria severa mediada o no mediada por IgE a la leche de vaca que presentan intolerancia o alergia a la fórmula a base de aminoácidos libres.
<b>Grupo etario</b>	Niños de 0 a 7 años de edad
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	12 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	Él médico tratante debe acreditar: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Que el paciente ha recibido fórmula nutricional a base de aminoácidos libres presentando intolerancia o alergia a esta fórmula.</li> <li>- Acreditar la persistencia de la sintomatología relacionada a alergia alimentaria, a pesar de haber estado recibiendo fórmula en base a aminoácidos libres, siendo uno o más de los siguientes signos y síntomas:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>• Diarrea crónica (especificar)</li> <li>• Constipación</li> <li>• Dolor abdominal</li> <li>• Reflujo gastroesofágico, vómitos y/o cólicos</li> <li>• Hipoalbuminemia severa</li> <li>• Enteropatía grave</li> <li>• Obstrucción bronquial con dificultad respiratoria</li> <li>• Eczema atópico grave</li> <li>• Falla del crecimiento</li> <li>• Anemia por deficiencia de hierro o pérdida de sangre oculta.</li> </ul> </li> </ul>





<p><b>Presentar la siguiente información ADICIONAL debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prick test positivo a la formula en base a aminoácidos libres.</li> <li>• Reto vigilado positivo, evaluado en un hospital, a la fórmula extensamente hidrolizada a base de arroz (para pacientes sin uso previo del producto).</li> <li>• Dosaje de hemoglobina.</li> <li>• Evaluación del estado nutricional (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad).</li> <li>• Evaluación del neurodesarrollo.</li> </ul>
<p><b>Presentar la siguiente información debidamente documentada a al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003- IETSI-ESALUD-2016</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación de la persistencia de síntomas al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.</li> <li>• Dosaje de IgE (IgE específica para alimentos) al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.</li> <li>• Dosaje de hemoglobina al mes, a los tres meses y a los seis meses de iniciado el tratamiento.</li> <li>• Evaluación nutricional mensualmente de iniciada la fórmula (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad).</li> <li>• Evaluación del neurodesarrollo cada seis meses de iniciado el tratamiento.</li> </ul> <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>
<p><b>Criterios para la suspensión del medicamento</b></p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>a. Intolerancia, reacción alérgica, sospecha de reacción adversa seria.</li> <li>b. Falta de eficacia.</li> <li>c. Negativa de uso por parte del paciente.</li> </ol>



\* El médico solicitante debe ser pediatra perteneciente a una Unidad de Nutrición Pediátrica o unidad similar, de un establecimiento de salud del nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.



## X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### Estrategias de búsqueda

Tabla N° 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed ( <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed</a> )	Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de julio del 2019	
Estrategia	#1 "Food, Formulated"[MeSH] OR "Infant formula"[MeSH] OR "Formulated Food"[tiab] OR "Formulated foods" [tiab] OR "Synthetic Diet"[tiab] OR "Dietary Formulations"[tiab] OR "Dietary Formulation"[tiab] OR "Chemically Defined Diet"[tiab] OR "Chemically Defined Diets"[tiab] OR "Elemental Diet"[tiab] OR "Elemental Diets"[tiab] OR "Infant Formulas"[tiab] OR "Infant Formula"[tiab] OR "Baby Formula"[tiab] OR "Baby Formulas"[tiab] OR "Infant formula"[tiab] OR "Infant formulas"[tiab]	343964
	#2 "hydrolysed rice-based formula" OR "rice hydrolyzed formula" OR "rice-based" OR "hydrolysed rice protein-based formula" OR "hydrolyzed rice protein" OR "partially hydrolysed formula based on rice protein" OR "Extensively hydrolyzed rice protein infant formula"	674
	#3 #1 AND #2	42

Tabla N° 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library ( <a href="http://www.cochranelibrary.com/">http://www.cochranelibrary.com/</a> )	Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de julio del 2019	
Estrategia	#1 "hydrolysed rice-based formula" OR "rice hydrolyzed formula" OR "rice-based" OR "hydrolysed rice protein-based formula" OR "hydrolyzed rice protein" OR "partially hydrolysed formula based on rice protein" OR "Extensively hydrolyzed rice protein infant formula"	3

Tabla N° 3. Estrategia de búsqueda en LILACS.

Base de datos	LILACS ( <a href="http://lilacs.bvsalud.org/es/">http://lilacs.bvsalud.org/es/</a> )	Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de julio del 2019	
Estrategia	#1 "hydrolysed rice-based formula" OR "rice hydrolyzed formula" OR "rice-based" OR "hydrolysed rice protein-based formula" OR "hydrolyzed rice protein" OR "partially hydrolysed formula based on rice protein" OR "Extensively hydrolyzed rice protein infant formula"	1