



PERÚ

Ministerio  
de Trabajo  
y Promoción del Empleo

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



**DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA**

**N° 016-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2016**

**USO DE FORMULA A BASE DE AMINOACIDOS ESENCIALES EN  
PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE DEFECTO DEL CICLO DE LA UREA**



**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**

*Febrero, 2016*



**IETSI**

## EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías- IETSI-ESSALUD.
3. Yuani Miriam Román Morillo - Directora de la Gerencia de la Dirección de Tecnologías Sanitarias-IETSI-ESSALUD.
4. Ana María Aibar Castillo - Médica pediatra del Hospital II Suarez Angamos-ESSALUD
5. Ana Cecilia Bonilla Suarez - Endocrinóloga pediatra y genetista del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD
6. Marco Antonio Morales Acosta – Médico pediatra del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins- ESSALUD.



## CONFLICTO DE INTERÉS.

El Dr. Marco Antonio Morales Acosta recibió de Albis S.A un pago por una charla en el 2004. El resto de 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

## CITACION

IETSI-EsSalud. Uso de formula a base de aminoácidos esenciales en pacientes con diagnóstico de defecto del ciclo de la urea. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 016-SDEPF y OTS-DETS-IETSI-2016

## ABREVIATURAS



**CPS** Carbamilfosfato sintetasa

**OTC** Ornitina transcarbamilasa

**ASS** Argininasuccinato sintetasa

**ASL** Argininasuccinato liasa



**ARG** Arginasa

**AAE** Aminoácidos esenciales

**FAO** Food and Agriculture Organization

**OMS** Organización Mundial de la salud



**UNU** Universidad de la Naciones Unidas

**LCPUFA** Ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga

## CONTENIDO

I. RESUMEN.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES .....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	8
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA A BASE DE AMINOÁCIDOS ESENCIALES .....	8
III. METODOLOGÍA.....	10
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	10
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	10
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	10
IV. RESULTADOS .....	11
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	11
B. DESCRIPCION Y EVALUACION DE LA EVIDENCIA .....	12
i. Guías de práctica clínicas.....	12
ii. Estudios observacionales.....	13
iii. Futuros estudios.....	15
V. DISCUSIÓN.....	16
VI. CONCLUSIONES.....	18
VII. RECOMENDACIONES.....	19
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	20
IX. ANEXOS .....	21
Anexo N° 1: Condiciones de uso.....	21



## I. RESUMEN

- El ciclo de la urea es la vía metabólica por la cual el amonio, proveniente de la degradación de las proteínas, es transformado a urea para ser eliminado del organismo. Los DCU se producen por la deficiencia congénita completa o parcial de alguna de las enzimas de este ciclo. Los pacientes afectados cursan con niveles de amonio muy elevado, encefalopatía progresiva, daño neurológico y alcalosis respiratoria.



- Los casos de DCU tienen una baja frecuencia global de 1 caso cada 25.000 o 50.000 recién nacidos. En el Perú no existen un registro nacional que den cuenta de su ocurrencia, pero por referencia de los pediatras locales se estima que en EsSalud se detectan aproximadamente dos casos por año.



- La presente evaluación de tecnología sanitaria identificó evidencia de muy baja calidad respecto al uso de fórmulas en base a AAE para el manejo de pacientes con DCU. La escasa información proviene de algunos estudios descriptivos de series de casos. En estos estudios se revela que existe una gran variabilidad en los criterios utilizados para la prescripción de los AAE y en la forma de administrarlos.



- Hasta el momento no existe evidencia de suficiente calidad que sustente un claro beneficio del uso de fórmulas en base a AAE como parte del manejo a largo plazo del DCU. En su lugar, el criterio aceptado actualmente para sustentar el beneficio de la suplementación con AAE procede de un razonamiento de asociación biológicamente plausible. Concretamente, el menor contenido de nitrógeno de estas fórmulas disminuiría la carga de amonio y por tanto el daño neurológico en etapas tempranas del desarrollo.

- Idealmente la eficacia y seguridad del uso de fórmulas en base a AAE debe ser evaluada en un ensayo clínico aleatorizado. Sin embargo, la rara frecuencia de casos de DCU limita sustancialmente el número de pacientes disponibles para ser incluidos en un ensayo controlado. Consecuentemente, la evaluación de los efectos del tratamiento se debe realizar mediante estudios observacionales bien diseñados.

- Las asociaciones de enfermedades innatas del metabolismo o de enfermedades raras han empezado a implementar registros de pacientes con DCU para recoger información a largo plazo, iniciativa que debe ser trasladada al contexto nacional, haciendo disponible información necesaria que ayude a medir el impacto de las intervenciones como el tratamiento con AAE.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso de la formula en base a AAE para el manejo de pacientes con DCU según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda el uso de fórmulas a base de AAE para el manejo de pacientes con DCU es aún limitada, se establece que los efectos de la aprobación de su uso, se evaluarán con los datos de los pacientes que hayan recibido la formula a base de AAE por el lapso de un año para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



## II. INTRODUCCIÓN

### A ANTECEDENTES

El presente informe expone la evaluación del producto nutricional Fórmula Nutricional a base de Aminoácidos Esenciales (AAE) respecto a su uso en pacientes con diagnóstico de Defecto del Ciclo de la Urea (DCU). Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Marco Antonio Emilio Morales Acosta a través del Comité Farmacológico de la Red Asistencial Rebagliati.



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



<b>P</b>	Niños de ambos sexos portadores de defecto del ciclo de la urea
<b>I</b>	Formula en base a aminoácidos esenciales
<b>C</b>	Formula estándar para lactantes
<b>O</b>	Favorecer un adecuado crecimiento y desarrollo sin incremento en los niveles séricos de amonio



Luego de reuniones técnicas con la Dra. Ana Aibar 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 defectos del ciclo de la urea
<b>I</b>	Fórmula pediátrica a base de aminoácidos esenciales
<b>C</b>	Fórmula estándar
<b>O</b>	Disminución de los niveles séricos de amonio Adecuado crecimiento y desarrollo Calidad de vida

## B. ASPECTOS GENERALES

El ciclo de la urea es la vía metabólica por la cual el amonio, proveniente de la degradación de las proteínas, es transformado en urea para poder ser eliminada del organismo. Cinco son las enzimas que se encargan de llevar a cabo este procesamiento: carbamilfosfato sintetasa (CPS), ornitina transcarbamilasa (OTC), argininasuccinato sintetasa (ASS), argininasuccinato liasa (ASL) y arginasa (ARG). Una sexta enzima, N-acetilglutamato sintetasa, provee un cofactor necesario para la síntesis de carbamilfosfato, no es considerada una enzima directa del ciclo de la urea (1). Los defectos del ciclo de la urea corresponden a la deficiencia congénita completa o parcial de alguna de las enzimas de este ciclo. Una triada característica representa a estos errores innatos del metabolismo, todos cursan con niveles de amonio muy elevado, encefalopatía progresiva que causa daño neurológico y alcalosis respiratoria. Si bien ofrece dificultades identificar qué tipo de defecto del ciclo de la urea presenta un paciente, existen pruebas bioquímicas que permiten la detección de este. Debido a la gravedad del cuadro la restricción dietética de la proteína es esencial. (2)

Los defectos del ciclo de la urea tienen una frecuencia global de 1 en 25,000 a 50,000 recién nacidos vivos (3,4). Afectan por igual a hombres y mujeres, con excepción de la deficiencia de ornitina transcarbamilasa, que afecta casi exclusivamente a los varones. Las formas clásicas de los defectos del ciclo de la urea generalmente comparten las manifestaciones clínicas y se hacen evidentes pocas horas después del nacimiento. El vómito posterior a la ingesta de alimentos suele ser la primera característica observada. La encefalopatía neonatal comienza con irritabilidad, llanto y rechazo a la alimentación; hay debilidad muscular que progresivamente evoluciona a hipotonía generalizada; sin diagnóstico oportuno ni tratamiento temprano el compromiso neurológico conduce a letargia y coma. Dentro de la primera semana de iniciado el cuadro clínico aparecen crisis convulsivas de difícil control. La alcalosis respiratoria es común en todos los casos que desarrollan hiperamonemia. Conforme avanzan los días el estado de los lactantes se deteriora, la respiración se vuelve irregular y no es raro que fallezcan antes de terminar la primera semana postnatal. Los niveles de amonio se mantienen elevados durante todo el curso de la enfermedad. Los pacientes que sobreviven presentan retraso mental grave e irreversible (5,6).

## C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS FÓRMULA A BASE DE AMINOACIDOS ESENCIALES

La fórmula a base de AAE es una fórmula diseñada como parte de la alimentación esencial para niños con DCU. Contiene una mezcla de aminoácidos enriquecidos con cistina y tirosina, además de grasas, vitaminas, minerales y elementos traza en cantidades acordes para la edad. Esta fórmula puede combinarse con leche materna o una fórmula maternizada estándar según la tolerancia del paciente. La cantidad diaria

de la formula depende de la evaluación de cada paciente. Se recomienda cubrir los requerimientos de AAE dependiendo de la edad, peso corporal y tolerancia individual de cada paciente a las proteínas. Esta dosis debe ser determinada por un proceso de evaluación y debe ajustarse regularmente luego de cada control periódico de amonio (7).



### III. METODOLOGÍA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSCUEDA

La búsqueda de la literatura respecto a los efectos del uso de la fórmula a base de AAE para pacientes con diagnóstico de DCU se realizó en las bases: MEDLINE, Translating Research into Practice (TRIPDATABASE) y Cochrane Library. La búsqueda de GPC se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE), la Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) y el repositorio creado por la agencia para la investigación en salud y calidad (Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). Adicionalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para poder identificar ensayos en desarrollo o que se hayan realizado y no estén publicados. Los criterios de búsqueda en las bases de datos biomédicas se basaron en la estructura PICO, utilizando la combinación de los siguientes términos: manejo del defecto del ciclo de la urea, defecto del ciclo de la urea, nutrición enteral en el defecto del ciclo de la urea, fórmula a base de aminoácidos esenciales, entre otros.

#### B. TERMINOS DE BÚSCUEDA

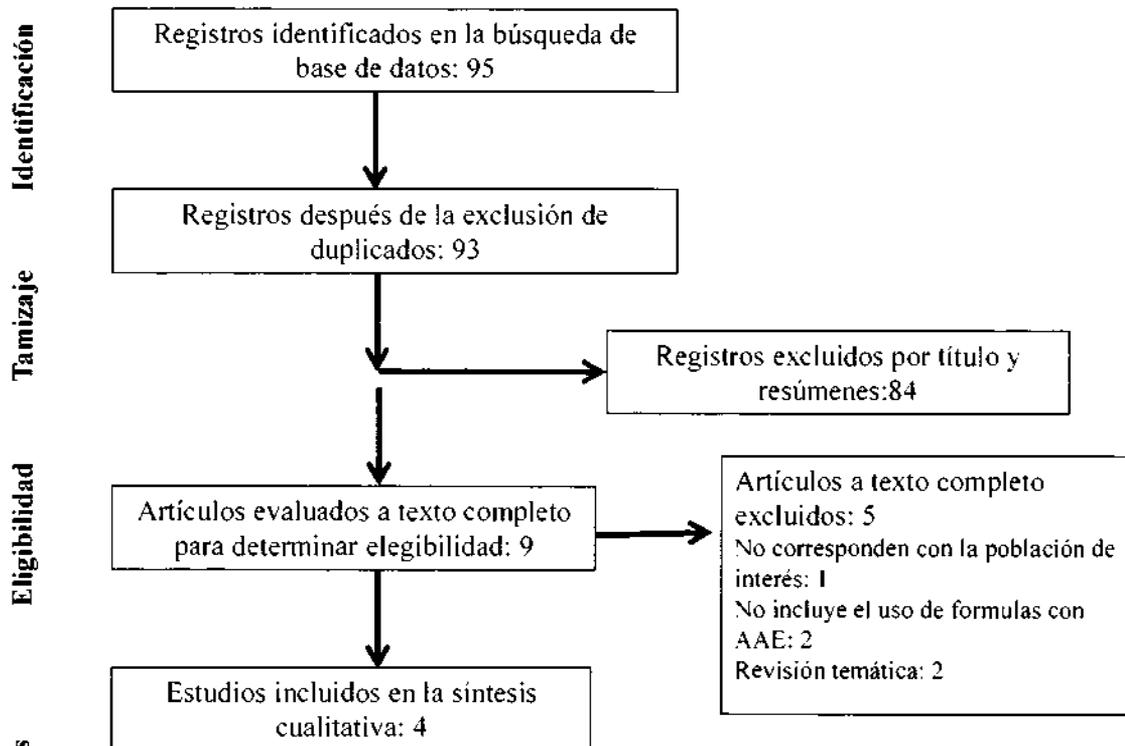
Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron los siguientes términos generales: "Urea cycle disorders (UCD)", "Essential amino acids (EAA)", "Hyperammonemia"

#### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se seleccionaron las guías de práctica clínica que hayan elaborado recomendaciones para los pacientes afectados con DCU y revisiones sistemáticas, estudios controlados aleatorizados o estudios observacionales que hayan incluido a pacientes con DCU. La intervención a evaluar fue el uso de fórmulas a base de AAE.

## IV. RESULTADOS

### Flujograma de Selección de Bibliografía Encontrada



#### A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda de la evidencia científica que sustente el uso de una fórmula a base de AAE para pacientes con diagnóstico de DCU.

**Guías Clínicas:** la búsqueda identificó una guía para el diagnóstico y manejo del DCU

**Evaluaciones de tecnología sanitaria:** no se identificó alguna evaluación de la suplementación con AAE en pacientes con DCU.

**Revisiones sistemáticas:** no se identificó alguna revisión acerca de los efectos de la suplementación con AAE en pacientes con DCU.

**Ensayos clínicos:** no se identificó algún ensayo clínico que evaluara los efectos de la suplementación con AAE en pacientes con DCU

**Estudios observacionales:** se incluyeron x estudios descriptivos acerca

**Ensayos Clínicos registrados en [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov):** no se identificaron estudios que tengan como objetivo evaluar los efectos de la suplementación con AAE en pacientes con DCU, en su lugar se identificó registros

## B DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. Guías de práctica clínica

 Johannes Häberle et al., 2012 (8)

Esta guía de consenso fue desarrollada por integrantes de varios centros líderes de Europa. Los objetivos fueron estandarizar, sistematizar y armonizar en Europa el diagnóstico, el tratamiento, los procedimientos y el manejo de los DCU. Los profesionales que pueden hacer uso de las recomendaciones incluyen a especialistas en metabolismo, pediatras, nutricionistas, neonatólogos, intensivistas. Médicos internistas, neurólogos, enfermeras, psicólogos y farmacéuticos.

 Para el tratamiento a largo plazo del DCU, el grupo revisor señala que los objetivos son: lograr un desarrollo normal y prevenir la hiperamonemia, y a la vez proveer una buena calidad de vida evitando efectos adversos y complicaciones. El tratamiento está basado en: i) dieta baja en proteínas, ii) suplementación con AAE, iii) suplementación con vitaminas y minerales, iv) medicación para aumentar la excreción del nitrógeno y v) trasplante de hígado en pacientes seleccionados.

 Respecto a la provisión de AAE, el grupo desarrollador recomienda los suplementos de AAE y aminoácidos de cadena ramificada como parte de la ingesta total de proteínas si la tolerancia a la proteína natural es muy baja y el paciente no está metabólicamente estable. Se puede empezar proporcionando entre el 20-30 % de la ingesta total de proteínas en forma de suplementos de AAE, excepto en deficiencia de arginasa, caso en el que la suplementación puede incrementarse hasta el 50% de la proteína total a causa de la severidad de la restricción de proteínas. Esta recomendación está clasificada con grado C, el cual significa que se basó en informes de casos o series de casos.

Esta guía de consenso adolece de varias limitaciones metodológicas. No se adjuntan las estrategias de búsqueda utilizadas, los criterios de inclusión y exclusión para la selección de la evidencia, no se evaluó la calidad de la evidencia ni se describió cómo afecta el riesgo de sesgo en los resultados. Por último, no es claro el nexo entre la recomendación y la evidencia que lo sustenta, esto significa que no se puede identificar los componentes del cuerpo de la evidencia que soportan o fueron relevantes para cada recomendación.

El grupo que desarrollo esta guía agrego una sección de exención de responsabilidad. En ella manifiestan que las recomendaciones solo reflejan la opinión de expertos y por lo tanto no deben ser implementadas estrictamente. Además, las guías no pueden garantizar un diagnóstico y desenlaces satisfactorios en cada paciente.

#### i. Estudios observacionales

**Adam et al., 2012 (9)** con el objetivo de describir las prácticas dietéticas en el DCU en el Reino unido, este estudio recogió información mediante un cuestionario respecto al tratamiento de pacientes atendidos en 16 centros médicos de enfermedades metabólicas congénitas.

La información provino de 175 pacientes, la mayoría de ellos menores de 16 años (n=123, 70%). Durante los dos años anteriores a la encuesta, se usaron suplementos de AAE en el 30% de los pacientes (n=53). Entre los centros no hubo uniformidad en los criterios considerados para la indicación de suplementos de AAE. En 13 centros se indicaron cuando los niveles plasmáticos de los aminoácidos esenciales eran bajos. En 11 centros cuando la ingesta de proteína natural era inadecuada, y en 9 centros cuando existía un mal control metabólico. Desde el diagnóstico, un centro prescribió aminoácidos esenciales para todos los pacientes y un centro sólo para defectos graves.

Según esta información, el principio común del tratamiento de los pacientes con DCU en el Reino Unido es la restricción de proteínas, mientras que los suplementos de AAE se prescriben principalmente basados en la necesidad clínica. No se describieron desenlaces considerados primarios para esta evaluación como los niveles séricos de amonio, el crecimiento y el desarrollo.

#### **Boneh et al., 2014 (10)**

Estudio descriptivo retrospectivo de evaluación de 28 pacientes con DCU con buen control metabólico y de diferentes edades. Aquí se indica que la mayoría de los pacientes pueden tolerar una ingesta de proteína natural que es compatible con la estabilidad metabólica y un buen crecimiento. Sin embargo, la aversión a la proteína es un problema que se presenta en muchos pacientes, lo que lleva a un mal cumplimiento de la ingesta diaria de proteínas prescrita, corriendo el riesgo de sufrir una deficiencia crónica de proteínas. No reconocer este riesgo, y restringir aún más el consumo de proteínas debido a hiperamonemia persistente puede agravar la deficiencia y potencialmente conducir a episodios de descompensación. Estos pacientes pueden necesitar la suplementación con AAE para prevenir la desnutrición proteica. Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la descompensación metabólica aguda incluyen el cese de la ingesta de proteínas y el aumento de la energía (calorías)

en las primeras 24 horas. Se ha encontrado que las concentraciones plasmáticas de todos los AAE son bajos en el momento del ingreso hospitalario por lo que la suplementación con AAE debe ser considerada en momentos de descompensación metabólica.

En esta revisión no se presenta de manera clara los desenlaces clínicos considerados en la pregunta PICO de esta revisión, como el crecimiento, la disminución de los niveles de amonio y la calidad de vida en su serie de 28 pacientes. Respecto a la suplementación con AAE, los autores de este estudio se limitan a señalar que existe gran variabilidad en el uso de los suplementos de AAE y sin mencionar si lo usaron en sus pacientes.



### Adam et al., 2013 (11)

Este estudio tuvo como objetivo describir y comparar las diferentes prácticas del manejo de la dieta en DCU de varios centros en Europa. Se recogió información nutricional y demográfica de 464 pacientes por medio de encuestas.

El 43% de los pacientes (n=200) fueron diagnosticados alrededor de los 30 días de vida. Todos los pacientes recibían dietas bajas en proteínas. Para la mayoría de los centros encuestados, los dos principales determinantes de la prescripción inicial y subsecuente de proteínas fueron los niveles plasmáticos de aminoácidos (i.e. glutamina) y las concentraciones de amonio.

Los suplementos de AAE se prescribieron en el 38% de los pacientes (n=174) durante los dos años previos a la encuesta. Según el país, el uso de los suplementos de AAE fue variable, siendo alto en los pacientes procedentes de Alemania (64%; n=39/61), Portugal (67%; n=22/33) y Suecia (100%; n=3/3), y fue menor en pacientes de Francia (24%; n=26/107), Dinamarca (25%; n=3/12) e Italia (29%; n=7/24).

Los mayores determinantes de la prescripción de suplementos de AAE fueron la deficiencia cuantitativa de aminoácidos plasmáticos (76%; 31 de 41 centros), pobre ingesta de proteínas totales (66%; 27 de 41 centros) o pobre control/descompensación metabólico (54%; 22/41). Sin embargo, los centros variaron en la forma como se administraron los AAE. Los centros de Alemania, Bélgica y Suecia generalmente administraron mayores porcentajes de la ingesta total de proteína como AAE. Algunos centros dieron los AAE de manera adicional a la proteína natural (Bélgica, Dinamarca, Italia), mientras que otros países usaron los AAE para reemplazar parcialmente a las proteínas naturales (Alemania, Suecia) o una combinación de ambos dependiendo de la circunstancias (Holanda, Portugal, Francia, y el Reino Unido). También hubo amplia variación en la cantidad de AAE ofrecida, oscilando entre el 10 y 90%. No hubo una clara relación entre la edad del paciente o el diagnóstico. Sin embargo, hubo una tendencia a prescribir menores porcentajes de proteína total como de AAE conforme aumentaba la edad.



Según este último estudio, se puede observar que en la actualidad no existe uniformidad en los criterios y la forma de administrar los suplementos de AAE. A diferencia del uso constante de dietas con bajo contenido de proteínas en el manejo del DCU, la suplementación con AAE reemplaza a la proteína total ingerida en amplios rangos, el cual es determinado por el médico tratante.

### iii. Futuros estudios



En la página de ClinicalTrials.gov está registrado desde el 2005 el estudio titulado: "Longitudinal Study of Urea Cycle Disorders" con número de registro NCT00237315, auspiciado por Mendel Tuchman con la colaboración de la National Center for Research Resources (NCRR), Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) y Rare Diseases Clinical Research Network (12).



Este estudio que se encuentra en fase de reclutamiento tiene como objetivo realizar un análisis a largo plazo de un grupo de individuos con DCU. Se evaluarán los efectos del tratamiento en la supervivencia, el estatus bioquímico, el crecimiento y la función cognitiva. Otros objetivos del estudio serán la identificación de los cambios bioquímicos que pueden predecir desbalances metabólicos futuros de tal manera que puedan ser corregidos antes que se desarrollen los síntomas clínicos. Todos los participantes asistirán a una visita inicial, el cual incluirá el registro de la historia médica y dietética, así como evaluación neurológica, física y psicológica y la toma de muestras sanguíneas. Los pacientes serán posteriormente evaluados en visitas de seguimiento de 2 a 3 horas de duración cada una. Los sujetos con DCU de inicio neonatal serán evaluados cada 3 meses hasta la edad de 2 años, y luego cada 6 meses. Los individuos con DCU de inicio tardío serán evaluados cada 6 meses.



## V. DISCUSIÓN

La evidencia respecto al uso de fórmulas a base de AEE en el tratamiento de pacientes con DCU es de muy baja calidad. Ello se debe a la escasa información acerca de la evolución y desenlaces clínicos en pacientes con esta condición. Los datos provienen de unos pocos estudios observacionales de series de casos cuyo objetivo principal fue la descripción de manera general, la incidencia, prevalencia, evolución clínica y respuesta al tratamiento.



La escasa información con la que se dispone se debe a que el DCU es una enfermedad de frecuencia rara. La incidencia a nivel mundial oscila entre 1/25000 y 1/50000 dependiendo del país. En el Perú no existe un registro nacional de casos con DCU, aunque los médicos pediatras locales estiman que se detectan aproximadamente dos casos por año en EsSalud. Debido a la rara ocurrencia de casos, los pocos estudios corresponden a descripciones de series de casos atendidos en centros referenciales. Estos estudios incluyen información de múltiples aspectos de la enfermedad como los tipos de deficiencias enzimáticas, mutaciones genéticas, edad de presentación, evolución clínica, complicaciones, mortalidad y respuesta a diversas estrategias de tratamiento.



El resultado de no tener estudios suficientes se observa en el bajo nivel de evidencia disponible incluida en la reciente guía internacional Europea, cuyo objetivo fue estandarizar y sistematizar el diagnóstico, el tratamiento, los procedimientos y el manejo de la DCU. Todas las recomendaciones formuladas en esta guía se basaron en evidencia clasificada como C y D, las cuales correspondieron a estudios descriptivos de reporte de casos o serie de casos, u opinión de expertos, respectivamente. Respecto al tratamiento, esta guía recomienda que cuando la tolerancia a las proteínas naturales es muy baja para lograr un crecimiento normal y el paciente no es metabólicamente estable, se requiere la suplementación con AAE. No está establecida la proporción que debe representar los AAE del total de proteínas ingeridas, aunque señalan una provisión inicial entre el 20 al 30%.



Existe una gran variabilidad en la práctica clínica respecto a la cantidad de suplementos de AAE ofrecidos en la dieta, con prescripciones que varían desde el 0% al 90% del total de la ingesta de proteína. El estudio de Adam et al., 2013 recogió datos de 41 centros de Enfermedades Metabólicas en Europa, observándose que el porcentaje del total de proteínas ingeridas de la suplementación con AAE en los niños de 1 a 10 años fue entre el 14 al 20% en el Reino Unido, alrededor del 30% en Francia y Holanda, y entre el 45% y 50% en Alemania, Bélgica y Portugal. En España, una reciente revisión (13) reportó que los pacientes recibieron entre el 30 y 20% de las proteínas totales como suplementos de AAE. En la actualidad, no existe algún estudio que haya comparado los desenlaces con o sin la suplementación de AAE en los casos de DCU. En la actualidad,

el uso de los AAE está ampliamente influenciado por las condiciones clínicas individuales y la practicas del centro.

La ventaja de la suplementación con AAE reside en la disminución de la carga de amonio en el ciclo de la urea, debido a que contienen menos nitrógeno que las proteínas naturales. Todos los suplementos de AAE contienen entre el 8.5% y 13.7% de nitrógeno, comparado con un promedio de 16% de nitrógeno proveniente de fuentes naturales de proteínas (11). Sin embargo, se requiere mayor investigación respecto a las dosis de los suplementos de AAE para los diferentes grupos de edad, su composición y la evaluación de su rol durante la infancia. En base al conocimiento bioquímico de los procesos celulares, existe un consenso entre los especialistas pediatras, del beneficio del uso de fórmulas en base a AAE en casos de DCU para evitar el daño producido por el amonio y favorecer un adecuado crecimiento y desarrollo.



## VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria identificó evidencia de muy baja calidad respecto al uso de fórmulas en base a AAE para el manejo de pacientes con DCU. La escasa información proviene de algunos estudios descriptivos de series de casos. En estos estudios se revela que existe una gran variabilidad en los criterios utilizados para la prescripción de los AAE y en la forma de administrarlos.
- El DCU es una enfermedad rara, por lo que la disponibilidad de pacientes para realizar un ensayo clínico es muy baja. Se requieren estudios observacionales bien diseñados para conocer diversos aspectos de esta condición, incluyendo el diagnóstico, evolución y tratamiento.
- Hasta el momento no existe evidencia de suficiente calidad que sustente un claro beneficio del uso de fórmulas en base a AAE como parte del manejo a largo plazo del DCU. En su lugar, el criterio aceptado actualmente para sustentar el beneficio de la suplementación con AAE procede de un razonamiento de asociación biológicamente plausible. Concretamente, el menor contenido de nitrógeno de estas fórmulas disminuiría la carga de amonio y por tanto el daño neurológico en etapas tempranas del desarrollo.
- Sin embargo, este razonamiento basado en la plausibilidad biológica requiere ser comprobado en el campo clínico, pero debido a la ocurrencia rara de esta condición, una estrategia de investigación constituye los estudios observacionales con recolección sistemática de la información y de largo plazo. Sus resultados ayudaran a mostrar los beneficios de las diferentes intervenciones del manejo de la DCU, incluyendo el uso de AAE
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI, aprueba temporalmente el uso de la formula en base a AAE para el manejo de pacientes con DCU según lo establecido en el Anexo N° 1.
- Dado que la evidencia que respalda el uso de fórmulas a base de AAE para el manejo de pacientes con DCU es aún limitada, se establece que los efectos de la aprobación de su uso, se evaluarán con los datos de los pacientes que hayan recibido la formula a base de AAE por el lapso de un año para determinar el impacto de su uso en varios desenlaces clínicos. Esta información será tomada en cuenta en la re-evaluación de este medicamento para efectos de un nuevo dictamen al terminar la vigencia del presente Dictamen Preliminar.



## VII. RECOMENDACIONES

Luego del uso de la fórmula a base de AAE se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente por cada paciente según lo estipulado en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 002-IETSI-ESSALUD-2015, y luego elevado al IETSI. Los informes se presentarán cada 6 meses.

Este informe (Anexo N° 07) deberá contener de manera sistemática la siguiente información:

### Desenlaces clínicos a reportar

1. Sobrevida medida desde el diagnóstico
2. Niveles séricos de amonio
3. Episodios de descompensación metabólica
4. Curvas de crecimiento y talla
5. Evaluación por neuropsicología (desarrollo psicomotor y coeficiente de inteligencia)
6. Grado de adherencia a la fórmula
7. Reacciones adversas



## VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gropman AL, Summar M, Leonard JV. Neurological implications of urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis.* 2007 Nov; 30(6):865-79.
2. Endo F, Matsuura T, Yanagita K, Matsuda I. Clinical manifestations of inborn errors of the urea cycle and related metabolic disorders during childhood. *J Nutr.* 2004 Jun; 134(6 Suppl):1605S-1609S; discussion 1630S-1632S, 1667S-1672S. Review
3. Summar ML, Stefan Koelker S, Freedenberg D, Le Mons C, Haberle J, Lee HS, Kirmse B, the European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD), the Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC): The incidence of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2013, 110:179–180.
4. Sanderson S, Green A, Perece M, Burton H: The frequency of inherited metabolic disorders in the west midlands, United Kingdom. *Arch Dis Child* 2006, 91:896–899.
5. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43:127.
6. Butterworth RF. Effects of hyperammonaemia on brain function. *J Inherit Metab Dis* 1998; 21 Suppl 1:6.
7. G. Tamayo López, A. Sáenz de Urturi et al. Fórmulas infantiles especiales. *An Esp Pediatr* 1997;47:455-46
8. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis.* 2012 May 29; 7:32
9. Adam S, Champion H, Daly A, Dawson S, Dixon M, Dunlop C et al., British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG) Dietitian's Group. Dietary management of urea cycle disorders: UK practice. *J Hum Nutr Diet.* 2012 Aug; 25(4):398-404.
10. Boneh A. Dietary protein in urea cycle defects: How much? Which? How? *Mol Genet Metab* 2014;113(1-2):109-12
11. Adam S, Almeida MF, Assoun M, Baruteau J, Bernabei SM, Bigot S. Dietary management of urea cycle disorders: European practice. *Mol Genet Metab* 2013, 110:439–445.
12. Longitudinal Study of Urea Cycle Disorders. registro NCT00237315, Disponible en:  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00237315?term=aminoacids&cond=urea+cycle+disorder&rank=1>
13. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014 Nov 30; 9:187.

## IX. ANEXOS

### ANEXO 07 - Criterios clínicos para el uso

La persona a ser considerada para recibir la fórmula a base de aminoácidos esenciales, 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.

 <b>Diagnóstico/condición de salud</b>	Pacientes con defecto del ciclo de la urea
<b>Grupo etario</b>	De 0 a 18 años
 <b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	Paciente con diagnóstico del defecto del ciclo de la urea confirmado con una determinación cuantitativa de aminoácidos en plasma, con o sin manifestaciones clínicas.
 <b>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amonio en sangre</li> <li>• Determinación cuantitativa de aminoácidos</li> <li>• Perfil hepático completo</li> <li>• Ferritina</li> <li>• Peso y Talla</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información debidamente al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva 002-IETSI-ESSALUD-2015</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Evaluación neuronal por imágenes</li> <li>• Potenciales evocados auditivos y visuales</li> <li>• Evaluación por neuropsicología (desarrollo psicomotor y coeficiente de inteligencia)</li> <li>• Determinación de vitaminas, calcio</li> <li>• Densitometría ósea</li> <li>• Evaluación por nefrología si lo requiere</li> </ul>

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