



**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 019-DETS-IETSI-2024 EFICACIA Y SEGURIDAD DE L-CITRULINA ORAL EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON DEFECTOS DEL CICLO DE LA UREA POR DEFICIENCIA DE CARBAMOIL FOSFATO SINTETASA Y/O DE ORNITINA TRANSCARBAMILASA**

Documento elaborado según Resolución de Instituto de Evaluación de  
Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS**

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

**SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

*Octubre, 2024*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Maribel Marilu Castro Reyes – gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar – subgerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
3. Andrea Mercedes Rivera Santillan - directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación. IETSI – EsSalud.
4. Lucy Jesus Gendrau Castillo – directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
5. Jamee Guerra Valencia – profesional que presta servicios especializados para el IETSI.

## **CONSULTORES CLINICOS**

- Marco Antonio Morales Acosta - médico especialista en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

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

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud – EsSalud.

## **CITACIÓN**

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de L-citrulina oral en pacientes pediátricos con defectos del ciclo de la urea por deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa y/o de ornitina transcarbamilasa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-DETS-IETSI-2024. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2024.

## RESUMEN EJECUTIVO

### I. ANTECEDENTES

En el marco de la metodología *ad hoc* para evaluar solicitudes de tecnologías sanitarias, aprobada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución de Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación N° 97-IETSI-ESSALUD-2022, se ha elaborado el presente dictamen que expone la evaluación de la eficacia y seguridad de L-citrulina oral en pacientes pediátricos portadores de defectos del ciclo de la urea por deficiencia de carbamoil fosfato sintetasa y/o de ornitina transcarbamilasa.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016, el Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médico especialista en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso de L-citrulina oral no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud. Según el especialista, esta tecnología sería de utilidad para mejorar el control de amonio plasmático y reducir la aparición de crisis de hiperamonemia debido a la mayor excreción de nitrógeno en forma de urea.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevó a cabo una reunión con el Dr. Marco Antonio Morales Acosta, médico especialista en pediatría, y el equipo técnico del IETSI. Así, se estableció como pregunta PICO final la siguiente:

**Tabla 1:** Pregunta PICO validada con el especialista

<b>Población</b>	Pacientes pediátricos con diagnóstico de defectos del ciclo de la urea por déficit de CPS1 y/o OTC <sup>†</sup>
<b>Intervención</b>	L-citrulina vía oral con/sin L-arginina <sup>‡</sup> + Terapia de soporte <sup>**</sup>
<b>Comparador</b>	L-arginina + Terapia de soporte <sup>**</sup>
<b>Desenlaces</b>	Sobrevida global Calidad de vida Desarrollo neurocognitivo Episodios de hiperamonemia <sup>***</sup> Eventos adversos

<sup>†</sup> Se excluye a deficiencia de N-acetilglutamato sintasa (NAGS) argininosuccinato sintasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL) y arginasa 1 (ARG1)

<sup>‡</sup> En etapa aguda se considera L-citrulina + L-arginina como tratamiento concomitante. En etapa de mantenimiento (amonio <100 umol/L) terapia podría no incluir L-arginina (condicional a dosaje de L-arginina plasmática)

<sup>\*\*</sup>Incluye todo soporte no relacionado con administración de L-Arginina (benzoato de sodio, soporte nutricional)

<sup>\*\*\*</sup>Definido como episodios con nivel de amonio plasmático > 100 umol/L

## II. ASPECTOS GENERALES

El ciclo de la urea es un proceso bioquímico que tiene como finalidad la conversión del amonio, un subproducto tóxico del catabolismo proteico, en urea. La urea es una molécula no tóxica y soluble en agua que es excretada eficientemente por la vía renal. Este ciclo se lleva a cabo a través de una serie de reacciones enzimáticas que ocurren tanto en la mitocondria como en el citoplasma de las células hepáticas. El proceso inicia con la conversión de un molécula de amonio y bicarbonato en carbamoilfosfato, una reacción catalizada por la enzima carbamoilfosfato sintetasa (CPS1). Posteriormente, el carbamoilfosfato se condensa con ornitina para formar citrulina, en una reacción mediada por la ornitina transcarbamilasa (OTC). A medida que el ciclo progresa, la citrulina se convierte en argininosuccinato, mediante la incorporación de una segunda molécula de amonio proveniente del aspartato. Luego, el argininosuccinato se convierte en arginina y fumarato, y finalmente, la arginina se hidroliza para formar urea y ornitina, completando así el ciclo (Matsumoto et al., 2019).

Los defectos del ciclo de la urea son trastornos metabólicos hereditarios causados por la deficiencia de una de las seis enzimas del ciclo de la urea (N-acetilglutamato sintetasa [NAGS], Carbamoilfosfato sintetasa [CPS1], Ornitina transcarbamilasa [OTC], Ácido argininosuccínico sintetasa [ASS], Ácido argininosuccínico liasa [ASL], Arginasa [ARG1]) (Häberle et al., 2019). Estas deficiencias enzimáticas comprometen la capacidad del organismo para sintetizar urea de manera eficiente, lo que provoca la acumulación de amonio plasmático (Leonard and Morris 2002) que es característico de estas patologías. Esto puede llevar a episodios de hiperamonemia aguda, crónica o intermitente, cuya severidad y duración se correlaciona con consecuencias neurológicas, que incluyen la encefalopatía, convulsiones y coma. Las crisis de hiperamonemia, que constituyen la principal manifestación de estos defectos, requieren intervención inmediata para prevenir secuelas neurológicas irreversibles (Häberle et al., 2012). Estos defectos enzimáticos son infrecuentes en la población mundial, con una incidencia que varía de 1 por cada 35 000 a 1 por cada 69 000 nacidos vivos (Häberle et al., 2019).

En particular, las deficiencias de CPS1 y OTC son las de mayor tasa de mortalidad dentro de los defectos del ciclo de la urea (Batshaw et al., 2014) y las más frecuentes de entre todos los defectos del ciclo de la urea. La deficiencia de OTC es la más frecuente con un incidencia de 1 por cada 63 000 nacidos vivos, seguida por la de CPS1 cuya incidencia es de 1 por cada 975 000 nacidos vivos (Batshaw et al., 2014). La deficiencia de CPS1 es un trastorno autosómico recesivo, mientras que la deficiencia de OTC se encuentra ligada al cromosoma X. La deficiencia de CPS1 y OTC ocasionan niveles elevados de amonio en sangre, así como valores bajos de citrulina plasmática y déficit de arginina, un aminoácido esencial (Häberle et al., 2019).

El manejo clínico de estos pacientes se orienta a reducir los niveles de amonio a través de intervenciones dietéticas, el uso de fármacos quelantes de nitrógeno para reducir la producción y la administración de compuestos que faciliten su eliminación. En particular, tanto la suplementación con L-citrulina y L-arginina se han reportado como estrategias nutricionales para aumentar la eliminación de amoníaco a través del ciclo de la urea ("Consensus statement from a Conference for the Management of Patients With Urea Cycle Disorders" 2001; Batshaw et al., 2014; Brusilow 1984; Feillet and Leonard 1998; Leonard and Morris 2002; Summar 2001) . Esto debido al rol de estos aminoácidos en las reacciones necesarias para la síntesis de urea y a que su producción es intrínsecamente baja debido a las deficiencias enzimáticas presentes en estos pacientes.

Aunque la administración con L-arginina es recomendada para mejorar la excreción de urea y reducir los niveles plasmáticos de amonio en casi todos los defectos del ciclo de la urea, con excepción del déficit de ARG1 (Häberle et al., 2019), se ha sugerido que la administración de L-citrulina puede aportar beneficios adicionales o superiores en el déficit de enzimas CPS1 y OTC. Esto debido a que la citrulina, al entrar en el ciclo de la urea, favorece a la excreción de un grupo amino adicional en comparación con la arginina, además de actuar como precursor de esta (Batshaw et al., 2014; Group 2001; Leonard and Morris 2002; Wilcken 2004). Además, la administración de L-citrulina, debido a su mayor biodisponibilidad y conversión gradual hacia arginina (Molema et al., 2019), evitaría la acumulación excesiva de esta, reduciendo así los potenciales efectos adversos como la vasodilatación e hipotensión que pueden surgir con la administración directa de L-arginina (Summar 2001).

En el contexto de EsSalud, los pacientes pediátricos menores a 18 años con diagnóstico de defectos del ciclo de la urea, con la excepción del déficit de la enzima arginasa, tienen disponible a la L-arginina como tecnología sanitaria aprobada por fuera del Petitorio Farmacológico de EsSalud mediante Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 038-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2017. Esto proporciona una opción terapéutica actualmente disponible para el manejo nutricional de estos pacientes. No obstante, los especialistas de EsSalud sugieren que el uso de L-citrulina oral, ayudaría en los desenlaces clínicos del control de amonio plasmático y reducción de crisis de hiperamonemia, tanto en el manejo agudo como a largo plazo de los pacientes, específicamente para aquellos con deficiencia enzimática de CPS1 y OTC.

En el Perú, se identificó tres registros sanitarios de productos dietéticos otorgados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID) para L-citrulina bajo las denominaciones de "L-CITRULLINE 3 g", "CITRULLINE MALATE 1000 mg" y "STIMOL 1 g/10 mL" en polvo para suspensión oral, cápsula y suspensión oral, respectivamente. Sin embargo, solo "CITRULLINE MALATE 1000 mg" cuenta con registro sanitario vigente. A la fecha del presente dictamen, la L-citrulina no forma parte del Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) ni del Petitorio

Farmacológico de EsSalud. En la Tabla 2 se describe el registro sanitario y de costos estimados del producto.

**Tabla 2.** Registro sanitario y costo de L-citrulina y L-arginina

Nombre	Registro Sanitario	Titular del registro	Presentación	Costo unitario (S/)
Citrulline Malate 1000 mg	DE4836	ANDES NUTRITION S.A.C	Cápsulas (presentación de 30, 60 y 90 unidades)	No disponible
L-Citrulline 3 g	DE2502	DROGUERIA INRETAIL PHARMA S.A.C	Frasco de polietileno (60 g, 91.5 g, 183 g, 274.5 g, 350 g) polvo para suspensión oral	No disponible
Stimol 1 g/10 mL	EE03749	INRETAIL PHARMA S.A.	Ampollas de vidrio (10 mL)	No disponible
L-Arginine 500 mg Cápsulas	DE1055	CORPORACION ARION S.A.C.	Cápsulas (60 unidades de 500 mg/unidad)	42.6 <sup>¶</sup>

Registro sanitario extraído de la página web de "Consulta de Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos": <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos/> (fecha de consulta: 26 julio de 2024).

<sup>¶</sup> Obtenido del sistema SAP de EsSalud (fecha de consulta: 14 de agosto 2024)

Así, el objetivo del presente dictamen preliminar fue evaluar la eficacia y seguridad de L-citrulina oral en pacientes pediátricos con defectos del ciclo de la urea por déficit de carbamoil fosfato sintasa (CPS1) y/o ornitina transcarbamilasa (OTC).

### III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la eficacia y seguridad de L-citrulina vía oral en pacientes pediátricos con diagnóstico de defectos del ciclo de la urea por déficit de CPS1 y/o OTC. La búsqueda se realizó en las bases de datos bibliográficas de PubMed, Cochrane Library y LILACS. Además, se realizó una búsqueda manual dentro de las páginas web pertinentes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de la práctica clínica (GPC) que incluyeron a las siguientes instituciones:

National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC, Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN), American Society for Parenteral and Enteral Nutrition

(ASPEN), British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN), Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS), Austrian Institute for Health Technology Assessment (AIHTA), Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Instituto de Evaluaciones Tecnológicas en Salud (IETSI), Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), International Database of GRADE Guidelines (BIGG), Organización Mundial de la Salud (OMS), European Medicines Agency (EMA) y Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC). Finalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registros de ensayos clínicos (EC) [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar EC en curso o que no hayan sido publicados.

De acuerdo con los criterios de elegibilidad, se priorizaron durante la selección GPC, ETS, revisiones sistemáticas (RS) con o sin metaanálisis (MA) y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) de fase III, que comparan el uso de L-citrulina vía oral con o sin L-arginina versus la terapia de soporte más L-arginina. Sin embargo, debido a la escasa información disponible y considerando la baja frecuencia de los defectos del ciclo de la urea con déficits enzimáticos específicos, se amplió la selección hacia ECA fase II o estudios observacionales (con grupo comparador) que incluyeran pacientes con déficits de CPS1 y/o OTC que recibieran L-citrulina con o sin L-arginina y tuvieran como grupo de comparación la terapia de soporte más L-arginina.

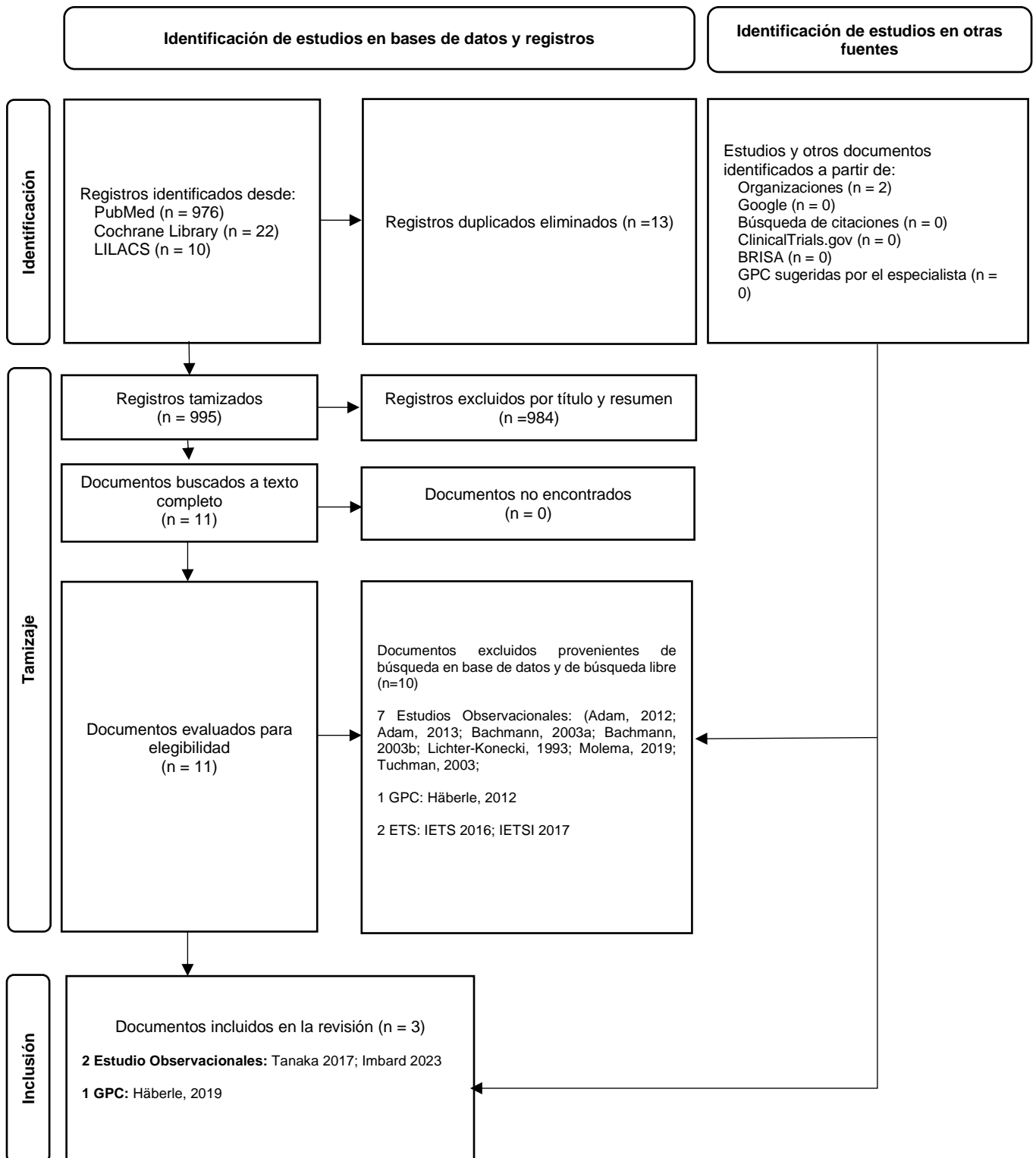
Los registros obtenidos de la búsqueda bibliográfica fueron importados al aplicativo web Rayyan (<http://rayyan.qcri.org/>) para una revisión manual por título y resumen. La selección de documentos se realizó en dos fases. En la primera fase, dos evaluadores realizaron la revisión y selección por título y resumen de los registros de manera independiente. Todo conflicto en esta fase fue revisado y finalmente acordado por los evaluadores para determinar la inclusión o exclusión del documento. En la segunda fase, uno de los evaluadores revisó a texto completo los registros incluidos en la primera fase y realizó la selección final de los estudios.

La secuencia para la selección final de los documentos incluidos en el presente dictamen se presenta en el flujograma de selección bibliográfica en la sección de resultados (Figura 1). Las estrategias de búsqueda, específicas para cada una de las bases de datos empleadas, se describen a detalle en las Tabla 1, 2 y 3 del material suplementario.

Para el análisis crítico de los documentos incluidos se utilizaron los dominios 3 y 6 del *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II* (AGREE-II) para la GPC. Asimismo, se realizó un análisis crítico para los estudios observacionales. Se evaluó las principales limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

#### IV. RESULTADOS

**Figura 1:** Flujograma de selección de bibliografía encontrada



GPC: guía de práctica clínica; LILACS: Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud; BRISA: Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas; Flujograma adaptado de: Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372:n71



Luego del proceso de selección, se incluyó una GPC elaborada por Häberle et al., 2019 (Häberle et al., 2019) y dos estudios observacionales de diseño retrospectivo de Imbard et al., 2023 (Imbard et al., 2023) y Tanaka et al., 2017 (Tanaka et al., 2017). No se identificaron estudios de tipo ECA, ni RS con o sin metaanálisis, tampoco ETS, que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

La GPC de Häberle et al., 2019 se enfoca en el diagnóstico y tratamiento de los pacientes con defectos del ciclo de la urea. Esta guía es una actualización de la versión del 2012 y aborda los defectos de ciclo de la urea por las diferentes deficiencias enzimáticas. La GPC consensó una serie de desenlaces críticos a evaluar en defectos del ciclo de la urea entre los que se encuentra la sobrevida global en inicios tempranos y tardíos de las deficiencias enzimáticas, desenlaces cognitivos, desenlaces neurológicos y calidad de vida.

En el manejo agudo de crisis de hiperamonemia, la GPC recomienda que, en pacientes con diagnóstico de defecto del ciclo de la urea, no neonatos, con valores plasmáticos de amonio  $> 100$  y  $< 250$   $\mu\text{mol/L}$  y en neonatos  $> 150$   $\mu\text{mol/L}$  y  $< 250$   $\mu\text{mol/L}$ , se incorpore la L-arginina al tratamiento médico. Asimismo, recomienda que para los defectos del ciclo de la urea mitocondriales (deficiencias de CPS1 y OTC), se debe continuar o añadir L-citrulina al tratamiento médico. Estas recomendaciones tuvieron grado de recomendación fuerte y nivel de evidencia moderado. Además, la GPC precisa el uso de arginina en dosis de 250 a 400 mg/kg basado en consenso de expertos, pero no precisa la dosis para el uso de L-citrulina.

Para fundamentar la recomendación sobre el uso de la L-citrulina en el manejo agudo, la GPC se basa en una publicación que presenta la posición de consenso de participantes que asistieron a una conferencia sobre defectos del ciclo de la urea ("Consensus statement from a Conference for the Management of Patients With Urea Cycle Disorders" 2001), una publicación de opinión (Summar 2001) y dos revisiones narrativas (Batshaw, MacArthur, and Tuchman 2001; Feillet and Leonard 1998). El documento de consenso presenta una recomendación basada en la experiencia clínica sin gradación de evidencia que indica el uso de la L-citrulina por sonda nasogástrica en pacientes con déficit de CPS1 y OTC. Para ello toma en consideración que la administración de la L-citrulina ayudaría a remover un átomo de nitrógeno y contribuir a la formación de arginina ("Consensus statement from a Conference for the Management of Patients With Urea Cycle Disorders" 2001). Por su parte, la publicación de opinión de Summar 2001, sugiere que en pacientes con déficit de CPS1 y OTC, la administración de la L-citrulina puede ser superior a la de L-arginina, debido a que la citrulina se convierte en arginina a la vez que excreta nitrógeno proveniente del aspartato que ingresa al ciclo de la urea, y además evita la acumulación excesiva de arginina, que

puede llevar a vasodilatación e hipotensión. Además, propone una dosis de administración de la L-citrulina de 150 a 200 mg/kg/día administrada por vía enteral (Summar 2001). Por su parte, las dos revisiones narrativas sustentan el uso de la L-citrulina en base a la plausibilidad biológica referente a la mayor capacidad de la citrulina para incorporar un átomo de nitrógeno al ciclo de la urea y con ello lograr su excreción. Además, se plantea una dosis de administración de 170 mg/kg/día (Batshaw, MacArthur, and Tuchman 2001; Feillet and Leonard 1998).

Adicionalmente, la GPC señala que el objetivo de la administración de arginina y/o citrulina es la maximización de excreción de amoníaco a través del ciclo de la urea. Esta afirmación es sustentada con un estudio observacional (Burlina et al., 2001), tres revisiones narrativas (Gropman, Summar, and Leonard 2007; Leonard and Morris 2002; Trevisson et al., 2007) y un estudio de intervención no controlado realizado en dos pacientes con defectos del ciclo de la urea (uno con déficit de CPS1 y otro con déficit de OTC) (Brusilow 1984). De estos estudios, solo los de Brusilow 1984 y Leonard 2002 se relacionan con la PICO del presente dictamen. El estudio Brusilow 1984, estudió el efecto de retirar la administración oral de L-arginina en un paciente con déficit CPS1 y otro con déficit de OTC, ambos previamente estables con valores normales de amonio plasmático y con manejo de quelante de nitrógeno. Tras la suspensión de la L-arginina, ambos pacientes desarrollaron elevación de amonio en plasma ( $> 80 \mu\text{mol/L}$ ), que fue resuelto luego de reincorporar L-arginina intravenosa en el paciente con déficit de CPS1 y L-citrulina oral en el de déficit de OTC, con normalización del amonio plasmático (Brusilow 1984). Por su parte Leonard & Morris 2002, sustentan el beneficio de la L-citrulina sobre la L-arginina basándose en la plausibilidad biológica, argumentando que la citrulina permite una mayor excreción de grupos amino en comparación con L-arginina (Leonard and Morris 2002).

En cuanto al manejo a largo plazo del amonio plasmático, la GPC indica que la L-arginina es un aminoácido esencial en todos los defectos del ciclo de la urea, excepto en la deficiencia de arginasa, y que debe ser suplementada ya sea como L-arginina directamente o a través de su precursor, la citrulina. Esta afirmación se sustentó en el estudio de Brusilow 1984 (Brusilow 1984) y en la sugerencia de Leonard & Morris 2002 sobre el beneficio de administrar citrulina en comparación con la arginina en pacientes con déficit de CPS1 y OTC (Leonard and Morris 2002), previamente descritos. Además, la GPC indica que en los déficits específicos de CPS1 y OTC, se puede suplementar con la L-citrulina en lugar de la L-arginina, aunque destaca la ausencia de estudios que comparen la eficacia de estos dos. En relación con los desenlaces de complicaciones neurológicas y crisis de hiperamonemia, la guía recomienda fuertemente, y con nivel de evidencia moderada, la suplementación con L-arginina y/o L-citrulina en pacientes con defectos del ciclo de la urea (con excepción de L-arginina en pacientes con déficit de la enzima arginasa). Aunque esta recomendación está dirigida a una población más amplia (pacientes con defecto del ciclo de la urea en general), esta incluye a pacientes con déficits de CPS1 y OTC (población objetivo del presente dictamen). Para formular esta

recomendación, la GPC se sustentó en los estudios de Brusilow 1984, previamente descrito, y el de Wilcken 2004<sup>1</sup>. Este último, sugiere administrar quelantes de nitrógeno acompañado de L-citrulina en lugar de L-arginina en pacientes con déficits de CPS1 y OTC (Wilcken 2004). Finalmente, la GPC propone que la dosis de la L-citrulina oral para el manejo a largo plazo de estas deficiencias enzimáticas es de 100-200 mg/kg/día, sin exceder los 6g/día, y detalla que si se brinda L-citrulina, no es necesario el uso concomitante de L-arginina. Las dosis propuestas no presentaron gradación de evidencia.

De forma global la GPC recomienda el uso de L-citrulina tanto para el manejo agudo como a largo plazo en pacientes con defectos del ciclo de la urea por déficit de CPS1 y OTC. Aunque la GPC clasifica esta recomendación con un nivel de evidencia moderado, es importante destacar que la evidencia de sustento para dicha recomendación se basa en el estudio de un caso, que evalúa el antes y después de recibir L-citrulina (Brusilow 1984), por lo que, dada las limitaciones de este estudio, la certeza de la evidencia que respalda esta recomendación debería considerarse baja. Por otro lado, la guía respalda su recomendación con estudios que sostienen la plausibilidad biológica de la L-citrulina para incorporar un grupo nitrogenado más a la urea que L-arginina y por tanto un mayor potencial para eliminar los desechos nitrogenados. Además, la citrulina actúa como un precursor de arginina, un aminoácido necesario para la escisión que libera la molécula de urea y reinicia el ciclo, lo que refuerza el potencial beneficio terapéutico de administrar L-citrulina en pacientes con déficit de CPS1 y OTC.

Con respecto al estudio de Tanaka et al., 2017, este fue multicéntrico, basado en encuestas con recolección retrospectiva. Analizó 43 pacientes con edad promedio (desviación estándar) de 12.7 años (3.4) con déficit de CPS1 (n=10) y OTC (n=33) de 25 instituciones de Japón. Todos los pacientes recibieron terapia con L-citrulina oral que fue incorporada al tratamiento con quelantes de nitrógeno (benzoato de sodio) y L-arginina oral. Al inicio de la administración de L-citrulina, la dosis promedio (desviación estándar) fue de 165.3 (28.6) mg/kg/día, y la duración promedio de la suplementación fue de 39.2 (16.7) meses. Sin embargo, nueve pacientes interrumpieron la suplementación debido a que recibieron trasplante hepático y cuatro debido a que fallecieron<sup>2</sup> (sin causas reportadas). Respecto al nivel de amonio plasmático se encontraron diferencias significativas entre el periodo anterior y posterior a la incorporación de L-citrulina al tratamiento con benzoato de sodio y L-arginina oral (pre-citrulina [n=39]: 81.1 (36.4)  $\mu\text{mol/L}$ , vs. post-citrulina [n=39]: 36.8 (7.7)  $\mu\text{mol/L}$ ,  $p < 0.05$ ), donde el nivel post incorporación de L-citrulina mostró valores plasmáticos de amonio por debajo de 50  $\mu\text{mol/L}$  (nivel normal). El cálculo manual de las diferencias pareadas fue de -44.3  $\mu\text{mol/L}$  [IC 95%: -56.07, -32.53]<sup>3</sup>. También se encontró diferencia significativa en la media de

<sup>1</sup> El estudio cita a Berry & Steiner 2001, el cual hace una afirmación basada en la plausibilidad biológica de que L-citrulina permite eliminar un grupo amino más que L-arginina, por su nivel de entrada al ciclo de la urea

<sup>2</sup> Estos pacientes no se incluyeron en el análisis.

<sup>3</sup> Calculado por el equipo técnico del IETSI-EsSalud en Stata. Los comandos se muestran en el material suplementario #4.

dosis de L-arginina (pre-citrulina [n=39]: 220.9 (55.5) mg/kg/día vs. post-citrulina [n=39]: 112.5 (38.1) mg/kg/día), con un cálculo manual de las diferencias pareadas de -108.4 mg/kg/día [IC 95%: -124.34, -92.56]<sup>4</sup>. Además, respecto a la dosis de arginina, se informó que el 36% mantuvo la dosis, el 18% la redujo y el 41% cesó con la administración.

Respecto a la calidad metodológica, destacan las siguientes limitaciones en el estudio: i) la naturaleza retrospectiva del estudio limita la posibilidad de establecer causalidad. Además, la falta de un grupo control no permite evaluar la eficacia relativa de la L-citrulina frente a otras opciones terapéuticas; ii) dada la naturaleza retrospectiva del estudio, la recolección de datos puede haber generado inexactitudes debido a posibles sesgos de selección (se invitó a 25 instituciones que previamente habían participado de un estudio anterior de los autores), de recuerdo o errores en el auto reporte, lo que afecta la precisión de los resultados; iii) la potencial diversidad en el manejo previo de los pacientes, que puede inferirse al observar la desviación estándar para los valores pre-citrulina en amonio plasmático (36.4 µmol/L) y la dosis de L-arginina en déficit CPS1 (220.5 mg/kg/día), introduce variabilidad en los resultados, lo que complica la identificación del efecto atribuible a la L-citrulina. En contraposición, el estudio fue multicéntrico e incluyó a pacientes de 25 instituciones, lo que mejora la generalización de resultados. Por otro lado, aunque el tamaño de muestra (n=43) fue bajo, debe considerarse que la baja prevalencia de estos déficits enzimáticos limita la posibilidad de contar con muestras grandes. Además, el estudio ofrece información sobre el manejo a largo plazo, con un período promedio de tres años de administración de L-citrulina. Finalmente, no se encontró evidencia de conflictos de interés (Tanaka et al., 2017).

Por otro lado, el estudio de Imbard et al., 2023 realizó un análisis retrospectivo con registros médicos de 79 pacientes con defectos del ciclo de la urea, incluyendo déficit de CPS1 (n=15), OTC (n=57) y otras deficiencias relacionadas (deficiencia de n-acetilglutamato sintasa [NGAS], n=4 y ornitina translocasa [ORNT1], n=3). Los pacientes recibieron suplementación con L-citrulina, L-arginina o ambas, junto con tratamiento médico como quelantes de nitrógeno con dieta baja en proteínas. El registro de tratamiento analizado provino de un hospital universitario en París, Francia desde 1990 al 2020. La mediana (rango) de seguimiento en años desde el diagnóstico fue de 9.9 (0.7 a 36.4) años para la deficiencia de OTC y 9.1 (0.2 a 28.6) años para deficiencia de CPS1. Respecto al tiempo de tratamiento sin recibir cambios en el régimen (cese de tratamiento, introducción o reintroducción de L-citrulina o L-arginina), la mediana (rango) fue de 0.4 (0.0 a 23.9) años para la administración de L-arginina, 3.1 (0.0 a 19.2) años para L-citrulina, y 5.1 (0.0 a 26.1) años para la combinación de arginina y citrulina. En el análisis de incidencia de descompensaciones por hiperamonemia<sup>5</sup>, el estudio excluyó a

---

<sup>4</sup> Calculado por el equipo técnico del IETSI-EsSalud en Stata. Los comandos se muestran en el material suplementario #5

<sup>5</sup> Episodio de descompensación se definió como registro en historia clínica o identificado por el paciente con  $\geq 2$  valores de amonio  $\geq 50$  µmol/L en  $>2$  días consecutivos más cambio de manejo terapéutico

13 pacientes por considerar que no presentaban un buen cumplimiento del tratamiento (n=11) y por respuesta refractaria (n=2), limitando el análisis a 66 pacientes (48 pacientes con déficit OTC, 11 con déficit CPS1 y 7 otras deficiencias relacionadas al ciclo de la urea). Se informó que la media de incidencia anual de episodios de descompensación por hiperamonemia en pacientes con déficit de OTC fue de 0.18 (arginina + citrulina); 0.04 (arginina monoterapia); 0.02 (citrulina monoterapia), mientras que en pacientes con déficit de CPS1, estas fueron de 0.35 (arginina + citrulina); 0.12 (arginina monoterapia); 0.29 (citrulina monoterapia). El estudio no reportó el número de pacientes dentro de cada grupo de tratamiento ni el análisis de significancia entre incidencias. Sin embargo, se informó que un 40.6% de los pacientes que recibían L-citrulina como monoterapia tuvieron un cambio en su tratamiento principalmente a administración concomitante de L-citrulina con L-arginina (38.5% de los que recibieron cambio). Por otro lado, el 74.5% de pacientes que recibían L-arginina como monoterapia tuvieron un cambio de tratamiento, que en la mayoría de los casos derivó en tratamiento combinado con arginina y citrulina (87.8% de los que recibieron cambio). En contraste, el tratamiento concomitante (arginina + citrulina) fue el que menos cambios requirió (35.0%) y cuando se hicieron ajustes, estos derivaron principalmente en tratamiento con monoterapia de L-citrulina (52.4% de los que experimentaron cambios). Cabe señalar que no se especificaron los criterios para establecer el cambio en el tratamiento. Finalmente, no se reportó efectos adversos serios para la administración de estos suplementos. Sin embargo, se informó la presencia de náuseas en un paciente bajo monoterapia de L-arginina. En el caso de la monoterapia con L-citrulina, un paciente experimentó náuseas y dolor abdominal, lo cual llevó a la discontinuación del tratamiento (Imbard et al., 2023).

En el análisis de la calidad metodológica del estudio, se destacan las siguientes limitaciones: i) la naturaleza retrospectiva del estudio restringe la capacidad de establecer causalidad entre el tratamiento y los desenlaces observados. Además, la ausencia de un grupo control no permite una comparación directa entre el tratamiento con L-citrulina y otras opciones terapéuticas; ii) las exclusiones de ciertos pacientes del análisis de incidencia de descompensaciones por hiperamonemia, basadas en la baja adherencia al tratamiento, pueden haber introducido sesgos que afectan la precisión de los resultados, esto debido a que no se informó cuántos pacientes fueron excluidos por cada tratamiento recibido. Además, el reporte de la incidencia anual de descompensaciones por hiperamonemia no proporcionó detalles sobre el número de pacientes en cada grupo de tratamiento ni incluyó los intervalos de confianza de las incidencias, lo que reduce la confiabilidad de los datos presentados; iii) el uso exclusivo de registros médicos como fuente de información puede limitar el estudio a la información registrada, introduciendo un posible sesgo de reporte que afectaría la validez interna del estudio; iv) al realizarse en un único centro, los hallazgos tienen una limitada generalización a otras poblaciones o entornos; v) la falta de desagregación de la información según los tratamientos recibidos para los déficits de CPS1 y OTC para todos los desenlaces podría ocultar variaciones significativas en la respuesta al

tratamiento entre estos subgrupos. En contraste, el estudio recopiló información de un periodo extenso de seguimiento, más de 9 años, para las deficiencias de CPS1 y OTC, lo que proporciona valiosa información sobre los efectos a largo plazo de los tratamientos con L-citrulina y arginina. Asimismo, la mayor parte de los participantes (más del 90%) del estudio correspondieron a la población objetivo del presente dictamen. Además, no se encontró evidencia de conflictos de interés.

Es relevante considerar que la población a la que se dirige la evaluación del presente dictamen es muy reducida, dado que los defectos del ciclo de la urea son enfermedades catalogadas como huérfanas, con incidencias que varían de 1 por cada 35 000 a 1 por cada 69 000 nacidos vivos (Häberle et al., 2019). Además, aunque los déficits de CPS1 y OTC son los más frecuentes entre todos los defectos del ciclo de la urea, sus incidencias reportadas son de 1 por cada 975 000 y 1 por cada 63 000 nacidos vivos, respectivamente (Batshaw et al., 2014), lo que reduce aún más a la población relevante para este dictamen. Debido a esta baja prevalencia, es de esperar la escasa o nula evidencia procedente de ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA) que evalúen la eficacia y seguridad de la tecnología de interés. Por esta razón, se optó por ampliar los criterios de selección y se incluyeron dos estudios observacionales (Imbard et al., 2023; Tanaka et al., 2017) que, a pesar de sus limitaciones metodológicas inherentes a su diseño retrospectivo, ofrecen información de larga data sobre el manejo nutricional con L-citrulina con o sin L-arginina en estos pacientes. En particular, el estudio de Tanaka et al., 2017 sugiere que la incorporación de la L-citrulina a la terapia con L-arginina y quelantes de nitrógeno ofrece un beneficio terapéutico para la reducción del amonio plasmático y permite disminuir la dosis de manejo de L-arginina a casi la mitad. Adicional a lo descrito, es relevante considerar la plausibilidad biológica. En ese sentido, el punto de entrada de la citrulina en el ciclo de la urea le confiere el beneficio de poder incorporar un grupo amino adicional para su excreción en forma de urea. Por otro lado, la arginina actúa en el último paso del ciclo. Esta diferencia proporciona una base biológica plausible para el potencial beneficio clínico de la citrulina en el control del amonio plasmático, complementando la acción de la L-arginina y potenciando el efecto terapéutico.

De este modo, se tomaron en cuenta los siguientes aspectos: i) Los defectos del ciclo de la urea son trastornos metabólicos hereditarios y actualmente incurables. El principal problema asociado con estos trastornos es la acumulación de amonio en el plasma; ii) Actualmente, en EsSalud, los pacientes con defectos del ciclo de la urea por deficiencia de las enzimas CPS1 y OTC (población objetivo) cuentan con L-arginina como opción terapéutica de soporte metabólico. Este aminoácido se brinda junto a quelantes de nitrógeno y una dieta baja en proteínas para el control del amonio plasmático; ii) Dada la baja frecuencia de los trastornos por defectos del ciclo de la urea, la proporción de pacientes pediátricos con defectos del ciclo de la urea por déficits de CPS1 y OTC, sería aún menor. Esto limita la evidencia disponible a una GPC y dos estudios observacionales; iii) La GPC analizada recomienda la suplementación de L-citrulina

como complemento de la L-arginina en el manejo agudo de crisis de hiperamonemia y L-citrulina en lugar de L-arginina en el manejo a largo plazo en pacientes con defectos del ciclo de la urea, particularmente en aquellos con déficit de CPS1 y OTC, basados en consenso de expertos y plausibilidad biológica; iv) La información procedente de los dos estudios observacionales analizados sugiere que la incorporación de L-citrulina en el tratamiento redujo significativamente el nivel de amonio plasmático hacia valores dentro del rango normal. Aunque estos estudios presentan limitaciones metodológicas inherentes a su naturaleza observacional y la recolección retrospectiva de datos, aportan información valiosa sobre el uso a largo plazo del suplemento de interés para este dictamen; v) asimismo, el uso de L-citrulina en monoterapia o en combinación con L-arginina no ha mostrado un perfil de seguridad desfavorable, vi) La incorporación de L-citrulina oral presenta plausibilidad biológica para mejorar el control de amonio plasmático, ya que su rol en el ciclo de la urea permite eliminar un grupo amino más que L-arginina; por lo que brindar un soporte nutricional con L-citrulina con o sin L-arginina podría tener un efecto biológico favorable en la eliminación del amonio plasmático.

## **VI. CONCLUSIÓN**

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de L-citrulina oral en pacientes pediátricos con defectos del ciclo de la urea por déficit de carbamoilfosfato sintetasa (CPS1) y ornitina transcarbamilasa (OTC), como producto farmacéutico no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación. Así, la continuación de aprobación de uso estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de la nueva evidencia que surja en el tiempo.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Batshaw, Mark L., Robert B. MacArthur, and Mendel Tuchman. 2001. "Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: Twenty years later." *The Journal of Pediatrics* 138 (1): S46-S55. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111836>.  
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111836>.
- Batshaw, Mark L., Mendel Tuchman, Marshall Summar, and Jennifer Seminara. 2014. "A longitudinal study of urea cycle disorders." *Molecular Genetics and Metabolism* 113 (1): 127-130. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2014.08.001>.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719214002558>.
- Brusilow, S. W. 1984. "Arginine, an indispensable amino acid for patients with inborn errors of urea synthesis." *J Clin Invest* 74 (6): 2144-8. <https://doi.org/10.1172/jci111640>.
- Burlina, Alberto B., Helen Ogier, Herbert Korall, and Friedrich K. Trefz. 2001. "Long-Term Treatment with Sodium Phenylbutyrate in Ornithine Transcarbamylase-Deficient Patients." *Molecular Genetics and Metabolism* 72 (4): 351-355. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/mgme.2001.3156>.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719201931567>.
- "Consensus statement from a Conference for the Management of Patients With Urea Cycle Disorders." 2001. *The Journal of Pediatrics* 138 (1): S1-S5. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111830>.  
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111830>.
- Feillet, F., and J. V. Leonard. 1998. "Alternative pathway therapy for urea cycle disorders." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 21 (1): 101-111. <https://doi.org/10.1023/A:1005365825875>.  
<https://doi.org/10.1023/A:1005365825875>.
- Gropman, A. L., M. Summar, and J. V. Leonard. 2007. "Neurological implications of urea cycle disorders." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 30 (6): 865-879. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s10545-007-0709-5>.  
<https://doi.org/10.1007/s10545-007-0709-5>.
- Group, The Urea Cycle Disorders Conference. 2001. "Consensus statement from a Conference for the Management of Patients With Urea Cycle Disorders." *The Journal of Pediatrics* 138 (1): S1-S5. <https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111830>.  
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111830>.
- Häberle, Johannes, Nathalie Boddaert, Alberto Burlina, Anupam Chakrapani, Marjorie Dixon, Martina Huemer, Daniela Karall, Diego Martinelli, Pablo Sanjurjo Crespo, René Santer, Aude Servais, Vassili Valayannopoulos, Martin Lindner, Vicente Rubio, and Carlo Dionisi-Vici. 2012. "Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7 (1): 32. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>.  
<https://doi.org/10.1186/1750-1172-7-32>.
- Häberle, Johannes, Alberto Burlina, Anupam Chakrapani, Marjorie Dixon, Daniela Karall, Martin Lindner, Hanna Mandel, Diego Martinelli, Guillem Pintos-Morell, René Santer, Anastasia Skouma, Aude Servais, Galit Tal, Vicente Rubio, Martina Huemer, and Carlo Dionisi-Vici. 2019. "Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders: First revision." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42 (6): 1192-1230. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jimd.12100>.  
<https://doi.org/10.1002/jimd.12100>.
- Imbard, Apolline, Juliette Bouchereau, Jean-Baptiste Arnoux, Anaïs Brassier, Manuel Schiff, Claire-Marine Bérat, Clément Pontoizeau, Jean-François Benoist, Constant Josse, François Montestruc, and Pascale de Lonlay.



2023. "Citrulline in the management of patients with urea cycle disorders." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 18 (1): 207.  
<https://doi.org/10.1186/s13023-023-02800-8>.  
<https://doi.org/10.1186/s13023-023-02800-8>.
- Leonard, J. V., and A. A. M. Morris. 2002. "Urea cycle disorders." *Seminars in Neonatology* 7 (1): 27-35.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1053/siny.2001.0085>.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1084275601900855>.
- Matsumoto, Shirou, Johannes Häberle, Jun Kido, Hiroshi Mitsubuchi, Fumio Endo, and Kimitoshi Nakamura. 2019. "Urea cycle disorders—update." *Journal of Human Genetics* 64 (9): 833-847. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0614-4>. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0614-4>.
- Molema, Femke, Florian Gleich, Peter Burgard, Ans T. van der Ploeg, Marshall L. Summar, Kimberly A. Chapman, Ivo Barić, Allan M. Lund, Stefan Kölker, Monique Williams, and E. Imd Additional individual contributors from. 2019. "Evaluation of dietary treatment and amino acid supplementation in organic acidurias and urea-cycle disorders: On the basis of information from a European multicenter registry." *Journal of Inherited Metabolic Disease* 42 (6): 1162-1175. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/jimd.12066>.  
<https://doi.org/10.1002/jimd.12066>.
- Summar, Marshall. 2001. "Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders." *The Journal of Pediatrics* 138 (1): S30-S39.  
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111834>.  
<https://doi.org/10.1067/mpd.2001.111834>.
- Tanaka, Kenichi, Kimitoshi Nakamura, Shirou Matsumoto, Jun Kido, Hiroshi Mitsubuchi, Toshihiro Ohura, and Fumio Endo. 2017. "Citrulline for urea cycle disorders in Japan." *Pediatrics International* 59 (4): 422-426.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/ped.13163>.  
<https://doi.org/10.1111/ped.13163>.
- Trevisson, Eva, Leonardo Salviati, Maria Cristina Baldoin, Irene Toldo, Alberto Casarin, Sabrina Sacconi, Luca Cesaro, Giuseppe Basso, and Alberto B. Burlina. 2007. "Argininosuccinate lyase deficiency: mutational spectrum in Italian patients and identification of a novel ASL pseudogene." *Human Mutation* 28 (7): 694-702.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1002/humu.20498>.  
<https://doi.org/10.1002/humu.20498>.
- Wilcken, Bridget. 2004. "Problems in the management of urea cycle disorders." *Molecular Genetics and Metabolism* 81: 86-91.  
<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ymgme.2003.10.016>.  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1096719204000198>.

## VIII. ANEXO

### ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente considerado para recibir L-citrulina oral debe cumplir con los siguientes criterios clínicos. Estos criterios deben ser acreditados por el médico tratante\* al momento de solicitar la aprobación del medicamento al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico (Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016):

<b>Diagnóstico/ condición de salud</b>	Pacientes pediátricos con diagnóstico de defectos del ciclo de la urea por déficit de carbamoilfosfato sintetasa (CPS1) o ornitina transcarbamilasa (OTC) <sup>¶</sup>
<b>Grupo etario</b>	Menores de 18 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente</b>	6 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento<sup>§</sup></b>	Se debe acreditar con documentos de la historia clínica todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paciente con diagnóstico clínico de defectos del ciclo de la urea por déficit de carbamoilfosfato sintetasa y/o ornitina transcarbamilasa</li> <li>- Dosaje de citrulina plasmática &lt;18 µmol/L</li> <li>- Dosaje de ácido orótico en orina &gt; 1.2 mmol /mmol creatinina (aplica para déficit de OTC)</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información en los reportes de seguimiento<sup>§</sup> utilizando el Anexo N°7</b>	Presentar la siguiente información después de iniciado el tratamiento. <ul style="list-style-type: none"> <li>- Confirmación de diagnóstico mediante prueba genética</li> <li>- Evolución del cuadro clínico del paciente por el médico tratante* (compensación de hiperamonemia <sup>£</sup>)</li> <li>- Notificación de sospecha de reacción adversa registrada en el ESSI (ítem de notificación de RAM<sup>∂</sup>) y con resultado de la evaluación de causalidad como definitivo o probable por el Comité de Farmacovigilancia, de corresponder**.</li> </ul>
<b>Criterios para la suspensión del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Intolerancia, reacción alérgica o sospecha de reacción adversa seria al producto.</li> </ul>

\*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de pediatría.

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

¶Se excluye a deficiencia de N-acetilglutamato sintasa (NAGS) argininosuccinato sintasa (ASS), argininosuccinato liasa (ASL) y arginasa 1 (ARG1)

£Compensación de hiperamonemia: valores de amonio plasmático y episodios de hiperamonemia

\*\*Según lo establecido en la Directiva N.º 002-IETSI-ESSALUD-2019 V.01 "Directiva que Regula el Sistema de Farmacovigilancia y Tecnovigilancia de EsSalud". ∂RAM: reacción adversa a medicamentos.

## IX. MATERIAL SUPLEMENTARIO

### ESTRATEGIAS DE BÚSQUEDAS

**Tabla suplementaria 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed**

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 4 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	(Urea Cycle Disorders, Inborn[Mesh] OR Urea Cycle[tiab] OR CPS-I Deficien*[tiab] OR CPS-1 Deficien*[tiab] OR Carbamyl-Phosphate Synthetase-I[tiab] OR Carbamyl-Phosphate Synthetase-1[tiab] OR Carbamoylphosphate Synthetase-I[tiab] OR Carbamoylphosphate Synthetase-1[tiab] OR CPS1D[tiab] OR Ornithine-Carbamoyltransferase Deficien*[tiab] OR OTC Deficien*[tiab] OR OTCD[tiab]) AND (Citrulline[Mesh] OR Citrullin*[tiab] OR L-Citrullin*[tiab])	976

**Tabla suplementaria 2: Estrategia de búsqueda en Cochrane Library**

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 4 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	MH Urea Cycle Disorders, Inborn	0
	#2	(Urea NEAR/1 Cycle):ti,ab,kw	146
	#3	(CPS-I NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	0
	#4	(CPS-1 NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	0
	#5	(Carbamyl-Phosphate NEAR/1 Synthetase-I):ti,ab,kw	2
	#6	(Carbamyl-Phosphate NEAR/1 Synthetase-1):ti,ab,kw	0
	#7	(Carbamoylphosphate NEAR/1 Synthetase-I):ti,ab,kw	0
	#8	(Carbamoylphosphate NEAR/1 Synthetase-1):ti,ab,kw	0
	#9	CPS1D:ti,ab,kw	0
	#10	(Ornithine-Carbamoyltransferase NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	10
	#11	(OTC NEAR/1 Deficien*):ti,ab,kw	9
	#12	OTCD:ti,ab,kw	11
	#13	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12	155
	#14	MH Citrulline	8
	#15	Citrullin*:ti,ab,kw	1229
	#16	L-Citrullin*:ti,ab,kw	251
	#17	#14 OR #15 OR #16	1232
	#18	#13 AND #17	22

**Tabla suplementaria 3: Estrategia de búsqueda en LILACS**

Base de datos	LILACS (iAHx) Fecha de búsqueda: 4 de julio de 2024		Resultado
Estrategia	#1	((mh:(citrulline) OR (citrullin*) OR (citrulin*) OR (l-citrullin*)) AND (mh:(urea cycle disorders, inborn) OR (urea cycle) OR (ciclo da ureia) OR (ciclo de urea) OR (cps-i deficien*) OR (deficiencia de cps-i) OR (carbamyl-phosphate synthetase-i) OR (carbamil-fosfato sintetase-i) OR (carbamoylphosphate synthetase-1) OR (carbamoilfosfato sintetase-1) OR (cps1d) OR (ornithine-carbamoyltransferase deficien*) OR (deficiência de ornitina-carbamoiltransferase) OR (otcd))) AND (db:("LILACS"))	10

#### Material suplementario 4: Comandos en Stata 17.0 para el cálculo de diferencia de medias pareadas del nivel de amonio plasmático

```
***Tanaka 2017***

**I. Diferencia pre-post de amonio**

// Paso 1: Definir las estadísticas resumidas
local mean_pre = 81.1
local sd_pre = 36.4
local n_pre = 39
local mean_post = 36.8
local sd_post = 7.7
local n_post = 39

// Paso 2: Calcular la diferencia de medias
local diff_mean = `mean_post' - `mean_pre'

// Paso 3: Calcular la desviación estándar de las diferencias entre pares (aproximación)
**En la fórmula para muestras pareadas:  $SD_{diff} = \sqrt{(SD_{pre}^2 + SD_{post}^2 - 2 \cdot \rho \cdot SD_{pre} \cdot SD_{post}) / n}$ 
* donde rho es el coeficiente de correlación entre las mediciones pre y post. Suponemos rho=0.5.
local rho = 0.5
local sd_diff = sqrt(`sd_pre'^2 + `sd_post'^2 - 2*`rho'*`sd_pre'*`sd_post')

// Paso 4: Calcular el error estándar de la diferencia
local se_diff = `sd_diff' / sqrt(`n_pre')

//Paso 5: Calcular el valor t
local t_value = `diff_mean' / `se_diff'

//Paso 6: Calcular el intervalo de confianza del 95%
local df = `n_pre' - 1
local ci_lower = `diff_mean' - invttail(`df', 0.025) * `se_diff'
local ci_upper = `diff_mean' + invttail(`df', 0.025) * `se_diff'

//Paso 7: Calcular el p-valor
local p_value = 2 * ttail(`df', abs(`t_value'))

//Paso 8: Mostrar los resultados
display "Diferencia de medias: `diff_mean'"
display "Desviación estándar de la diferencia: `sd_diff'"
display "Error estándar de la diferencia: `se_diff'"
display "Valor t: `t_value'"
display "IC 95%: [`ci_lower', `ci_upper']"
display "P-valor: `p_value'"
```

Material suplementario 5: Comandos en Stata 17.0 para el cálculo de diferencia de medias pareadas de dosis de L-arginina

```
** II. Diferencia pre-post de dosis de arginina**

// Paso 1: Definir las estadísticas resumidas
local mean_pre = 220.9
local sd_pre = 55.5
local n_pre = 39
local mean_post = 112.5
local sd_post = 38.1
local n_post = 39

// Paso 2: Calcular la diferencia de medias
local diff_mean = `mean_post' - `mean_pre'

// Paso 3: Calcular la desviación estándar de las diferencias (aproximación)
**En la fórmula para muestras pareadas:  $SD_{diff} = \sqrt{(SD_{pre}^2 + SD_{post}^2 - 2 \cdot \rho \cdot SD_{pre} \cdot SD_{post}) / n}$ 
* donde rho es el coeficiente de correlación entre las mediciones pre y post. Suponemos rho=0.5.
local rho = 0.5
local sd_diff = sqrt(`sd_pre'^2 + `sd_post'^2 - 2*`rho'*`sd_pre'*`sd_post')

// Paso 4: Calcular el error estándar de la diferencia
local se_diff = `sd_diff' / sqrt(`n_pre')

// Paso 5: Calcular el valor t
local t_value = `diff_mean' / `se_diff'

// Paso 6: Calcular el intervalo de confianza del 95%
local df = `n_pre' - 1
local ci_lower = `diff_mean' - invttail(`df', 0.025) * `se_diff'
local ci_upper = `diff_mean' + invttail(`df', 0.025) * `se_diff'

// Paso 7: Calcular el p-valor
local p_value = 2 * ttail(`df', abs(`t_value'))

// Paso 8: Mostrar los resultados
display "Diferencia de medias: `diff_mean'"
display "Desviación estándar de la diferencia: `sd_diff'"
display "Error estándar de la diferencia: `se_diff'"
display "Valor t: `t_value'"
display "IC 95%: [`ci_lower', `ci_upper']"
display "P-valor: `p_value'"
```