



**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 031-DETS-IETSI-2026  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BENFOTIAMINA PARA PACIENTES  
CON DEFICIENCIA PRIMARIA DEL COMPLEJO PIRUVATO  
DESHIDROGENASA**

Documento elaborado según Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025

**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**

*Junio, 2026*



## **EQUIPO REDACTOR**

1. Marco Miguel Soto Barba, gerente de la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. IETSI – EsSalud.
2. Jenner Iván Solís Ricra, subgerente de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
3. Juana Gómez Morales, directora de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.
4. Equipo Técnico Evaluador y Revisor de la Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias, IETSI–EsSalud.

## **CONSULTOR CLÍNICO**

- Milagros Mariasela Dueñas Roque, médica especialista en Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en EsSalud.

## **CONFLICTO DE INTERÉS**

Los miembros del equipo redactor y el consultor clínico manifiestan no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto a la tecnología sanitaria en evaluación.

## **FUENTES DE FINANCIAMIENTO**

Seguro Social de Salud–EsSalud.

## **CITACIÓN**

Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - EsSalud. Eficacia y seguridad de benfotiamina para pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 031-DETS-IETSI-2026. Lima, Perú: IETSI – EsSalud; 2026.

## 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.º 111-IETSI-ESSALUD-2021, y ampliada mediante Resolución N.º 000136-IETSI-ESSALUD-2025, se ha elaborado el presente dictamen sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de benfotiamina para pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa.

Así, siguiendo los procedimientos establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, la Dra. Milagros Mariasela Dueñas Roque, médica genetista y jefe del Departamento de Genética del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins (HNERM), perteneciente a la Red Prestacional Rebagliati, envió al IETSI la solicitud de autorización de uso de la tecnología “benfotiamina”. Según la especialista, esta tecnología sería utilizada en pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa, con la finalidad de brindar mejoría sobre desenlaces clínicos tales como sobrevida global, crisis epileptógenas, funcionalidad, calidad de vida, hospitalizaciones y eventos adversos.

Luego de la revisión del expediente de solicitud y con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO (población, intervención, comparador, desenlaces), se llevó a cabo una reunión técnica con la Dra. Milagros Mariasela Dueñas Roque, y el equipo evaluador del IETSI. Como resultado de dicha reunión, se formuló la siguiente pregunta PICO:

**Tabla 1. Pregunta PICO validada con especialista**

<b>Población</b>	Personas diagnosticadas con deficiencia del complejo piruvato deshidrogenasa primaria <sup>a</sup>
<b>Intervención</b>	Benfotiamina <sup>b</sup>
<b>Comparador</b>	Tiamina <sup>c</sup>
<b>Desenlaces</b>	<p><b>Eficacia</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sobrevida global</li> <li>• Crisis epileptógenas</li> <li>• Funcionalidad</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Hospitalizaciones</li> </ul> <p><b>Seguridad</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos adversos</li> </ul>

<sup>a</sup> Incluye las mutaciones en los genes: DLAT, PDHA1, PDHB, PDHX, PDP1, PDK3.

<sup>b</sup> Dosis: 300 mg/día vía oral (administrados como 150 mg cada 12 horas o 300 mg en toma única).

<sup>c</sup> Dosis: 300 a 1000 mg/día vía oral (fraccionados hasta en 3 tomas).

## II. ASPECTOS GENERALES

La deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa (DCPD) es una enfermedad metabólica congénita de origen mitocondrial en la que se ve afectada la producción energética celular. Su incidencia a nivel mundial se ha estimado entre 1 a 5 por 250.000 nacidos vivos, considerándose una enfermedad rara (Ganetzky et al., 1993). En Latinoamérica, incluyendo Perú, no se cuenta con datos de la epidemiología de esta enfermedad.

La DCPD se debe a alteraciones en el complejo piruvato deshidrogenasa, un complejo multienzimático mitocondrial integrado por tres componentes: la piruvato deshidrogenasa (E1), la dihidrolipoamida acetiltransferasa (E2) y la dihidrolipoamida deshidrogenasa (E3), y las enzimas regulatorias piruvato deshidrogenasa fosfatasa (PDP) y la piruvato deshidrogenasa quinasa (PDK) (Pavlu-Pereira et al., 2020). La función de este complejo es catalizar la conversión irreversible del piruvato en acetil-CoA, actuando como enlace metabólico obligado entre la glucólisis y el ciclo de Krebs<sup>1</sup>. Su alteración conduce a la acumulación patológica de piruvato, lactato y alanina, generando acidosis láctica crónica y una producción insuficiente de adenosín trifosfato (ATP)<sup>2</sup>, que afecta al sistema nervioso central, corazón y músculo esquelético (Ganetzky et al., 1993; Merkevicus et al., 2025; Savvidou et al., 2026).

Las mutaciones que dan origen a la DCPD han sido identificadas en múltiples genes que codifican subunidades de dicho complejo o sus proteínas reguladoras, y su identificación brinda información pronóstica de la enfermedad. La más común es la alteración del gen PDHA1, que codifica la subunidad E1 $\alpha$ . Otros genes cuyas mutaciones generan el DCPD son: PDHB (subunidad E1 $\beta$ ), DLAT (subunidad E2), PDHX (proteína de unión E3, o componente X), PDP1 (piruvato deshidrogenasa fosfatasa 1) y PDK3 (piruvato deshidrogenasa quinasa 3) (Pavlu-Pereira et al., 2020). Las mutaciones en PDHA1, suelen asociarse a formas neonatales graves con compromiso neurológico severo y mayor mortalidad temprana, mientras que variantes en PDP1 o PDK3 pueden asociarse a fenotipos más leves o de inicio tardío (Betesh-Abay et al., 2026).

Las manifestaciones clínicas de la DCPD incluyen encefalopatía neonatal severa, hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, convulsiones de difícil control, ataxia y anomalías características en la neuroimagen, tales como agenesia del cuerpo caloso, retraso en la mielinización y lesiones de los ganglios basales (Pavlu-Pereira et al., 2020). El diagnóstico se confirma mediante la cuantificación de la actividad enzimática del complejo piruvato deshidrogenasa en leucocitos o fibroblastos cultivados, el dosaje de metabolitos plasmáticos y urinarios (lactato, piruvato, alanina) y la secuenciación genética que confirma el diagnóstico (Merkevicus et al., 2025).

---

<sup>1</sup> Ciclo de Krebs: vía metabólica mitocondrial que genera energía en forma de ATP.

<sup>2</sup> ATP (adenosín trifosfato): principal molécula de almacenamiento y transferencia de energía celular.

Dado que no existe tratamiento curativo disponible, el manejo terapéutico de la DCPD se centra en mejorar la actividad enzimática restante existente mediante cofactores metabólicos, reducir la dependencia metabólica de la vía glucolítica y el manejo de los síntomas (Betesh-Abay et al., 2026). La dieta cetogénica, caracterizada por un aporte calórico predominantemente derivado de grasas y con restricción severa de carbohidratos, es el pilar del tratamiento (Betesh-Abay et al., 2026). Sin embargo, aún con dieta cetogénica, quienes sufren de esta enfermedad continúan sufriendo las manifestaciones clínicas, por lo que se plantea la posibilidad de brindar cofactores que mejoren la actividad de la enzima residual. La tiamina (vitamina B1) cumple un papel cofactor esencial en la actividad del complejo piruvato deshidrogenasa (Ganetzky et al., 1993). No obstante, la eficacia de la tiamina convencional podría estar limitada por su baja biodisponibilidad oral<sup>3</sup>, y su baja penetración a través de la barrera hematoencefálica que son insuficientes para garantizar niveles adecuados de TPP<sup>4</sup> en los tejidos (Jauhari et al., 2017).

Actualmente, en EsSalud los pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa cuentan con tiamina clorhidrato como alternativa disponible. Sin embargo, los especialistas consideran que benfotiamina podría aportar beneficios sobre desenlaces clínicos relevantes como sobrevida global, crisis epileptógenas, funcionalidad, calidad de vida, y hospitalizaciones, al ser un profármaco liposoluble de tiamina, con mayor disponibilidad tisular de derivados de vitamina B1 como la tiamina clorhidrato disponible actualmente en el Petitorio Farmacológico de EsSalud.

La benfotiamina es un profármaco liposoluble de tiamina que se presenta en comprimidos de 25 mg, 50 mg y 100 mg para administración oral. Su mecanismo de acción consiste en aumentar la disponibilidad tisular de derivados de vitamina B1. La dosis recomendada para la deficiencia de vitamina B1 es de 150 a 300 mg por día (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 2020). La benfotiamina no cuenta con autorización de comercialización de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés), aunque cuenta con aprobaciones de agencias reguladoras de países individuales (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2025; Swissmedic, 2023; Wörwag Pharma GmbH & Co. KG., 2024). Por otro lado, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) no ha otorgado aprobación a la benfotiamina como medicamento. En el Perú, benfotiamina cuenta con autorización vigente y dos registros sanitarios otorgados por la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), y está indicada para la prevención y tratamiento de la deficiencia de la vitamina B1, siempre que estas no se puedan resolver nutricionalmente (Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID), 2020). El detalle de sus registros se muestra en la Tabla 2.

---

<sup>3</sup> Biodisponibilidad: fracción de la dosis administrada de un fármaco que alcanza la circulación sistémica de forma activa.

<sup>4</sup> TPP (tiamina pirofosfato): forma activa de la vitamina B1.

**Tabla 2.** Listado de registros sanitarios vigentes de benfotiamina por la DIGEMID.

Nombre	Registro sanitario	Titular del registro	Presentación	Vigencia	Costo unitario
MILGAMMA MONO 150 150 mg	EE09019	WORWAG PHARMA PERU S.R.L.	Comprimidos recubiertos	23-12-2029	S/ 1.40
MILGAMMA ® 300 PROTEKT 300 mg	EE11143	WORWAG PHARMA PERU S.R.L.	Comprimidos recubiertos	02-11-2027	S/ 4.83

Fuente: consulta de Registro Sanitario de Dispositivos Médicos (DIGEMID) realizada el **08 de mayo de 2026**. Disponible en: <https://www.digemid.minsa.gob.pe/rsProductosFarmaceuticos>. Costo unitario consultado en Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos, realizada el 08 de mayo de 2026. Disponible en: <https://opm-digemid.minsa.gob.pe/#/consulta-producto>.

Por lo tanto, el objetivo de este documento fue evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de benfotiamina para pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa.

### III. METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva con el objetivo de identificar la mejor evidencia sobre la evaluación de la eficacia y seguridad de benfotiamina para pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa. La búsqueda bibliográfica se llevó a cabo en las bases de datos PubMed, The Cochrane Library y LILACS.

Además, se realizó una búsqueda manual de las páginas web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y guías de práctica clínica (GPC), incluyendo el Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud (CENETEC), *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la *Agency for Healthcare Research and Quality's* (AHRQ), *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), *The Guidelines International Network* (GIN), *National Health and Medical Research Council* (NHMRC), Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas (BRISA), *Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde* (CONITEC), Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS), Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria (IECS), *Scottish Medicines Consortium* (SMC), *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH), Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán), y *Hauté Autorité de Santé* (HAS). Asimismo, se realizó una búsqueda de GPC en las páginas web de las principales sociedades o instituciones especializadas en el manejo de las enfermedades metabólicas hereditarias, tales como: *British Inherited Metabolic Disease Group*, *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* (SSIEM),

*American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) y Sociedad de Medicina Mitochondrial.* Finalmente, se realizó una búsqueda de estudios en curso aún no publicados en las páginas web de *ClinicalTrials.gov*.

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 evaluaran el uso de benfotiamina en la población de interés. Asimismo, en cuanto a las GPC, se priorizaron aquellas que utilizaron sistemas de gradación para el nivel de evidencia y el grado de las recomendaciones brindadas, asimismo, que brinden recomendaciones para la población específica de la PICO.

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 Tablas 1, 2 y 3 del material suplementario. Debido a la ausencia de evidencia clínica de la tecnología sanitaria en la población de interés, se decidió realizar una búsqueda adicional para explorar la biodisponibilidad comparativa entre benfotiamina y derivados de tiamina, que se presentan detalladamente en las tablas 4 - 6 del material suplementario.

Se realizó un análisis crítico de la calidad metodológica de cada uno de los documentos, así como de su aplicabilidad al contexto de EsSalud. Para las guías de práctica clínica (GPC), se utilizaron los dominios 3 y 6 de la herramienta Appraisal of Guidelines Research & Evaluation II (AGREE-II); y para los ECA, la herramienta Risk of Bias (RoB) de Cochrane. Además, se consideraron conceptos epidemiológicos y estadísticos que van más allá del alcance de las herramientas previamente mencionadas. Este enfoque permitió analizar los resultados de la evidencia las limitaciones metodológicas de cada uno de los documentos, así como su aplicabilidad para el contexto de EsSalud.

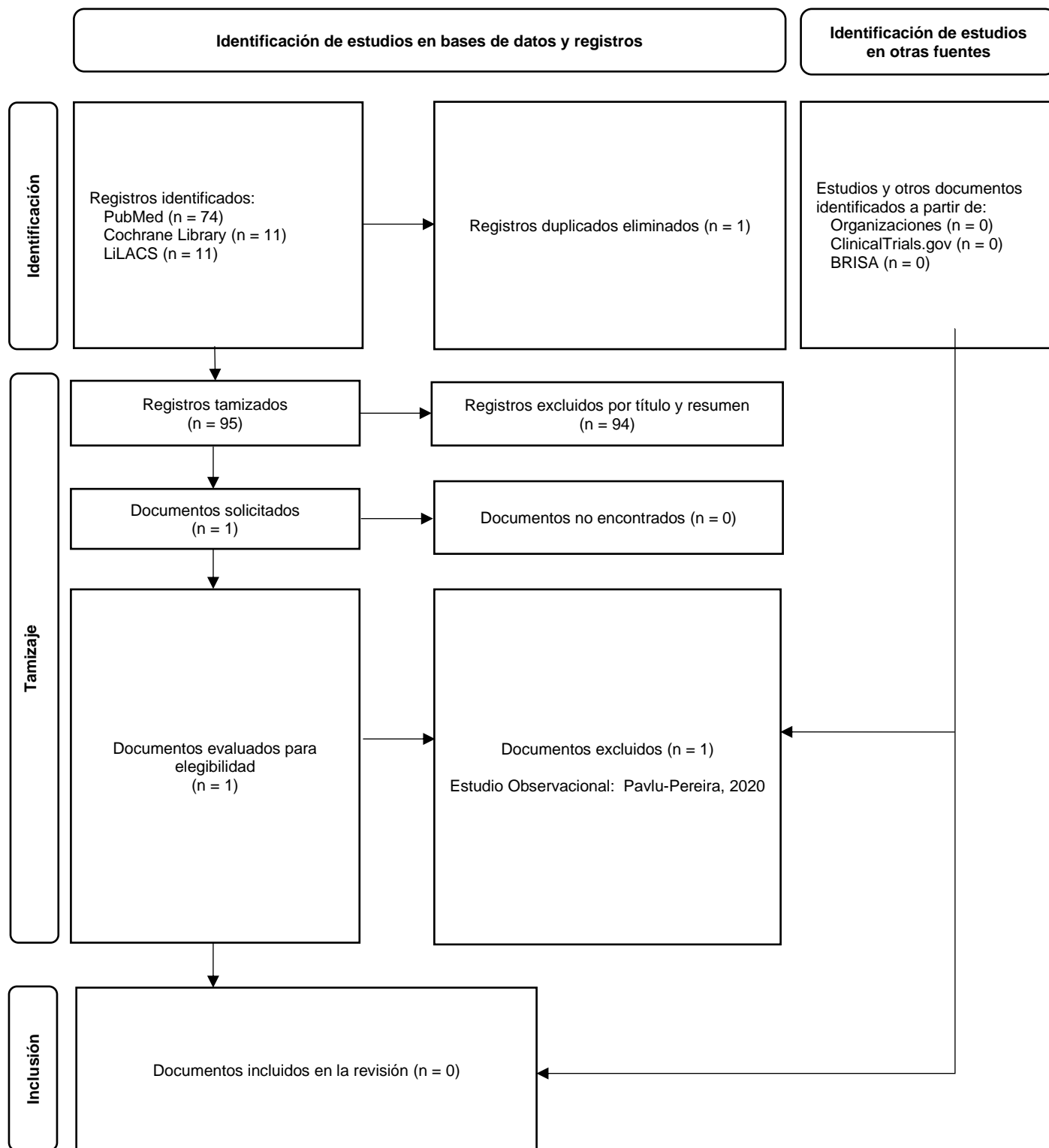
De conformidad con los lineamientos metodológicos para la Evaluación de Tecnologías Sanitarias establecidos en la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016, el presente dictamen priorizó la búsqueda exhaustiva de evidencia clínica directa de alta calidad metodológica (Guías de Práctica Clínica, Revisiones Sistemáticas y Ensayos Clínicos Aleatorizados) orientada a desenlaces clínicamente relevantes (eficacia y seguridad) en

la población de interés. No obstante, tras agotar las estrategias de búsqueda, se constató la ausencia total de evidencia clínica y de estudios observacionales que evalúen el uso de benfotiamina específicamente en pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa.

Ante este vacío de evidencia directa, y en estricto apego al rigor técnico de agotar todas las fuentes de información disponibles para fundamentar el pronunciamiento institucional, el equipo evaluador procedió a descender de manera sistemática en la jerarquía de la evidencia. Por consiguiente, se determinó pertinente incluir y analizar de forma excepcional estudios de farmacocinética y biodisponibilidad comparativa realizados en población sana.

## IV. RESULTADOS

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



GPC: guía de práctica clínica; RS: revisión sistemática; EO: estudio observacional; 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; Flujoograma 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 no se identificaron GPC, ETS, RS ni ECA que evaluaran benfotiamina en pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa. Ante la ausencia de evidencia clínica en la población de interés, se realizó una búsqueda adicional para explorar la biodisponibilidad comparativa entre benfotiamina y derivados de tiamina. Esta búsqueda adicional identificó dos estudios realizados en voluntarios sanos que compararon parámetros farmacocinéticos y de biodisponibilidad entre benfotiamina y tiamina (Bitsch et al., 1991; Xie et al., 2014).

## V. ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA

No se encontraron guías de práctica clínica (GPC) ni evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) que evalúen benfotiamina en pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa. Tampoco se identificaron revisiones sistemáticas ni ensayos clínicos aleatorizados o no aleatorizados para esta población. Ante la ausencia de evidencia clínica en la población de interés, el equipo del IETSI consideró dos estudios de biodisponibilidad realizados en voluntarios sanos que compararon benfotiamina con tiamina, con la finalidad de contextualizar el fundamento farmacológico planteado para esta tecnología. A continuación, se presenta el análisis de los estudios incluidos.

Xie et al. (Xie et al., 2014) publicaron un estudio de etiqueta abierta, aleatorizado, con diseño cruzado que incluyó adultos sanos sin antecedentes ni evidencia de enfermedades hepáticas, renales, gastrointestinales y hematológicas, ni de ninguna enfermedad aguda/crónica o alergia a medicamentos. La intervención fue benfotiamina en tableta de 300 mg (equivalente a 220 mg de tiamina hidrocloreto) y el comparador fue tiamina hidrocloreto en tabletas de 220 mg. La administración de benfotiamina y tiamina hidrocloreto, tuvo un período de lavado de 14 días. El análisis farmacocinético fue no compartimental ( $C_{max}^5$  y  $AUC^6$ ), y se utilizó MANOVA para bioequivalencia<sup>7</sup> (IC 90 %, rango 0.80–1.25).

Se incluyeron en el estudio de biodisponibilidad a 20 voluntarios sanos masculinos chinos, cuya media (DE) de edad fue de 22.3 (1.7) años e IMC de 21.4 (1.6) kg/m<sup>2</sup>. Los resultados de tiamina en plasma mostraron que al administrar benfotiamina se alcanzó un mayor nivel de  $C_{max}$  de tiamina (media [DE]: 568.3 µg/L [122.0] vs. 70.5 µg/L [46.2]) y  $AUC_{0-t}$  de tiamina (media [DE]: 1763.1 µg.h/L [432.7] vs. 182.0 µg.h/L [93.8]) comparado con tiamina hidrocloreto, diferencias que fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). En sangre total se observó el mismo patrón, con benfotiamina obteniendo un mayor  $C_{max}$  de tiamina (media [DE]: 727.2 µg/L [148.9] vs. 40.2 µg/L

<sup>5</sup>  $C_{max}$ : concentración plasmática máxima alcanzada por un fármaco tras su administración. Refleja la magnitud de la absorción y permite evaluar si se alcanzan niveles terapéuticos.

<sup>6</sup> AUC (área bajo la curva): parámetro que representa la exposición sistémica total a un fármaco a lo largo del tiempo. Es el indicador principal para comparar la biodisponibilidad entre formulaciones.

<sup>7</sup> Bioequivalencia: condición en que dos formulaciones del mismo principio activo presentan biodisponibilidades comparables.

[24.5]) y  $AUC_{0-t}$  de tiamina (media [DE]: 4947.6  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  [1049.9] vs. 101.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  [74.4]) comparado con tiamina hidrocloreto, diferencias que también fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ). Respecto a los metabolitos fosforilados, se encontró que al administrar benfotiamina comparado con tiamina hidrocloreto el  $AUC_{0-t}$  de TMP<sup>8</sup> en plasma (media [DE]: 270.2  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  [64.6] vs. 118.1  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  [71.9]), el  $AUC_{0-t}$  de TDP en sangre total (2912.0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  [518.0] vs. 1675.0  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  [295.6]) y el  $AUC_{0-t}$  de TDP en eritrocitos (media [DE]: 4889.4  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  [978.2] vs. 2544.5  $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$  [555.5]) eran mayores, diferencias que fueron estadísticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

En el análisis crítico se consideró que el estudio no explicita como se realizó la exclusión de las enfermedades que fueron parte de los criterios de elegibilidad. Tampoco se menciona como se realizó la aleatorización de los participantes, ni se menciona si se mantuvo oculta la asignación de los participantes. Asimismo, la población evaluada estuvo conformada exclusivamente por voluntarios adultos varones sanos, lo que limita la extrapolación hacia la población de interés del presente dictamen que incluye tanto a adultos como pacientes pediátricos con deficiencia primaria de piruvato deshidrogenasa. Además, el estudio de biodisponibilidad evaluó únicamente la administración de una dosis única, mientras que el uso clínico propuesto de benfotiamina en deficiencia de piruvato deshidrogenasa implica una administración crónica de larga data. En este sentido, los resultados obtenidos reflejan únicamente diferencias farmacocinéticas agudas y no permiten establecer si la mayor exposición sistémica observada tras dosis única se mantiene durante la administración crónica ni si esta tendría implicancias funcionales o clínicas relevantes. Finalmente, no se evaluaron desenlaces clínicos de eficacia ni de seguridad, lo que impide establecer cuál es el efecto clínico de benfotiamina.

Bitsch et al. (Bitsch et al., 1991) realizaron un estudio de biodisponibilidad, con diseño cruzado, de dosis única, en varones jóvenes sanos de 22 a 36 años, con adecuado estado nutricional, incluyendo depósitos tisulares de tiamina comparables según niveles basales en sangre. Se excluyeron sujetos con disfunción hepática, renal o gastrointestinal, así como aquellos con infección o alergia. Para el estudio de biodisponibilidad, la intervención fue una dosis única benfotiamina 40 mg por vía oral, equivalente a 85.7  $\mu\text{mol}$  de tiamina, administrada en cápsulas y coadministrada con piridoxina y cianocobalamina. El comparador fue tiamina mononitrato 100 mg por vía oral, equivalente a 305.4  $\mu\text{mol}$  de tiamina, administrada en grageas y coadministrada también con piridoxina y cianocobalamina una sola vez. Luego de un ayuno de al menos 12 horas, se tomaron muestras sanguíneas por venopunción durante 10 horas, cada 0.5 horas durante las primeras 2 horas y luego cada 2 horas. Tras un periodo de lavado de 2 semanas, el estudio se repitió bajo el diseño cruzado.

---

<sup>8</sup> TMP (tiamina monofosfato): metabolito fosforilado intermedio de la tiamina.

Los desenlaces evaluados fueron AUC y Cmax de tiamina en plasma y hemolizado, actividad de transcetolasa eritrocitaria<sup>9</sup> (αETK) y coeficiente de activación transcetolasa eritrocitaria. El AUC se calculó mediante regla trapezoidal, y las comparaciones estadísticas se realizaron con prueba t de Student o prueba de Wilcoxon.

Se incluyeron 10 participantes adultos varones. En plasma, el AUC de tiamina fue mayor con benfotiamina que con tiamina mononitrato (media [DE]: 240.0 ng/mL.h [22.9] vs. 154.3 ng/mL.h [18.7];  $p < 0.0001$ ), mientras que la Cmax (64.9 ng/mL [37.7] vs. 38.9 ng/mL [22.7]) no mostró diferencia estadísticamente significativa. En hemolizado, tanto el AUC de tiamina (media [DE]: 290.2 ng/mL.h [186.9] vs. 145.7 ng/mL.h [53.9];  $p < 0.05$ ) como la Cmax (media [DE]: 60.0 ng/mL [35.5] vs. 20.5 ng/mL [9.5];  $p < 0.005$ ) fueron significativamente mayores con benfotiamina. En cuanto a los parámetros enzimáticos, la reducción del αETK a las 8 horas respecto al valor basal fue estadísticamente significativo únicamente con benfotiamina ( $p < 0.05$ ). La actividad de transcetolasa eritrocitaria aumentó con benfotiamina (de 78.9 [11.2] a 90.6 [11.3]), y con tiamina mononitrato (de 78.9 [11.2] a 83.7 [9.7]), sin que ninguno de los cambios alcanzara significancia estadística.

En el análisis crítico, el estudio incluyó únicamente varones jóvenes sanos, lo que limita la extrapolación clínica de los resultados hacia la población de interés del presente dictamen, conformada por pacientes pediátricos y adultos con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa. El tamaño de muestra fue pequeño ( $n = 10$ ) lo que limita la potencia estadística y la precisión de los estimados. Por otro lado, el estudio solo evaluó una dosis de tiamina dada tanto en el comparador como la intervención, mientras que el uso clínico propuesto implicaría una administración crónica de larga duración. Los desenlaces evaluados fueron laboratoriales, y no se evaluaron desenlaces clínicos de eficacia (como sobrevida global, crisis epileptógenas, funcionalidad, calidad de vida u hospitalizaciones) ni desenlaces de seguridad, por lo que no se puede valorar los efectos clínicos que podría tener benfotiamina ni su seguridad frente a tiamina. Finalmente, el estudio obtuvo financiamiento de la industria farmacéutica (Wörwag Pharma, Stuttgart).

De esta forma, se consideraron los siguientes aspectos: i) La deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa es una enfermedad metabólica rara, sin tratamiento curativo establecido, cuyo manejo se basa en medidas de soporte y estrategias dirigidas a optimizar la actividad enzimática residual, incluyendo el uso de cofactores metabólicos; ii) No se identificaron GPC ni ETS que evalúen o recomienden el uso de benfotiamina en pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa. Asimismo, no se identificaron RS, ECA ni estudios observacionales que evalúen benfotiamina en comparación con tiamina en la población de interés; iii)

---

<sup>9</sup> Transcetolasa eritrocitaria (αETK): enzima eritrocitaria dependiente de TPP utilizada como biomarcador funcional del estado de tiamina. Su coeficiente de activación (αETK) refleja la saturación enzimática con el cofactor: valores elevados indican deficiencia funcional de tiamina.

Ante la ausencia de evidencia clínica en la población de interés, el equipo del IETSI consideró evidencia adicional de biodisponibilidad comparativa entre benfotiamina y derivados convencionales de tiamina; iv) La evidencia identificada sugiere que benfotiamina presenta mayor biodisponibilidad y exposición sistémica respecto a derivados convencionales de tiamina. Sin embargo, esta evidencia provino de estudios realizados en voluntarios adultos sanos, con administración de dosis única, muestras pequeñas, lo que limita la extrapolación de los resultados hacia la población de interés. Además, estos estudios no evaluaron desenlaces clínicos de eficacia ni de seguridad; v) Asimismo, no se dispone de evidencia que permita establecer si la mayor exposición sistémica observada con benfotiamina se traduce en beneficios clínicos relevantes en pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa, una enfermedad cuya fisiopatología se relaciona principalmente con alteraciones genéticas del complejo piruvato deshidrogenasa y no con un déficit primario de tiamina; vi) Los pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa atendidos en EsSalud actualmente cuentan con tiamina clorhidrato como alternativa disponible; vii) Con la evidencia disponible, no es posible determinar si benfotiamina ofrece ventajas en eficacia o seguridad frente a tiamina clorhidrato, alternativa actualmente disponible en EsSalud para la población de interés.

## **VI. CONCLUSIÓN**

Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación- IETSI no aprueba el uso de benfotiamina en pacientes con deficiencia primaria del complejo piruvato deshidrogenasa.

Se recomienda a los especialistas que, en caso de identificar nueva evidencia que responda a la población de la PICO de interés, envíen sus propuestas para ser evaluadas en el marco de la Directiva N.º 003-IETSI-ESSALUD-2016.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2025, marzo). *Melgama 300 Mg. Comprimidos recubiertos con película*.  
[https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/90406/P\\_90406.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/90406/P_90406.html)
- Betesh-Abay, B., Shany, E., Staretz-Chacham, O., Shelef, I., & Azab, A. N. (2026). Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: A review of treatments and case series. *International Journal of Molecular Sciences*, 27(6), 2732.  
<https://doi.org/10.3390/ijms27062732>
- Bitsch, R., Wolf, M., Möller, J., Heuzeroth, L., & Grüneklee, D. (1991). Bioavailability assessment of the lipophilic benfotiamine as compared to a water-soluble thiamin derivative. *Annals of Nutrition & Metabolism*, 35(5), 292–296.  
<https://doi.org/10.1159/000177659>
- Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas (DIGEMID). (2020). *Milgamma mono 150 comprimido recubierto: ficha técnica de información al profesional de la salud*. DIGEMID.
- Ganetzky, R., McCormick, E. M., & Falk, M. J. (1993). *Primary pyruvate dehydrogenase complex deficiency overview*. University of Washington, Seattle, Seattle.  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK571223/>
- Jauhari, P., Sankhyan, N., Vyas, S., & Singhi, P. (2017). Thiamine responsive pyruvate dehydrogenase complex deficiency: A potentially treatable cause of Leigh's disease. *Journal of Pediatric Neurosciences*, 12(3), 265–267.  
[https://doi.org/10.4103/jpn.JPN\\_191\\_16](https://doi.org/10.4103/jpn.JPN_191_16)
- Merkevicius, K., Smirnov, D., Schlieben, L. D., Ganetzky, R., Feichtinger, R. G., Jiang, H., Fang, F., Ebihara, T., Murayama, K., Ferrera, G., Ardisson, A., Rokicki, D., Wesol-Kucharska, D., Schröder, S., Bauer, P., Bertoli-Avella, A., Østergaard, E., Freisinger, P., Janssen, M. C. H., ... Wortmann, S. B. (2025). The genotypic and phenotypic landscape of PDHA1-related pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Brain: A Journal of Neurology*, awaf430, awaf430.  
<https://doi.org/10.1093/brain/awaf430>
- Pavlu-Pereira, H., Silva, M. J., Florindo, C., Sequeira, S., Ferreira, A. C., Duarte, S., Rodrigues, A. L., Janeiro, P., Oliveira, A., Gomes, D., Bandeira, A., Martins, E., Gomes, R., Soares, S., Tavares de Almeida, I., Vicente, J. B., & Rivera, I. (2020). Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: updating the clinical, metabolic and mutational landscapes in a cohort of Portuguese patients. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15(1), 298. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-01586-3>
- Savvidou, A., Sofou, K., Thunström, S., Ygberg, S., Eklund, E. A., Naess, K., Kollberg, G., & Darin, N. (2026). A nationwide study of pyruvate dehydrogenase complex deficiency in Sweden: Epidemiology, genotype-phenotype correlations, and survival: Epidemiology, genotype-phenotype correlations, and survival. *Neurology*, 106(9), e214924. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000214924>
- Swissmedic. (2023, junio 29). *Public Summary SwissPAR – milgamma®*.  
<https://www.swissmedic.ch/swissmedic/en/home/ueber-uns/publikationen/public-summary-swiss-par/public-summary-swiss-par-milgamma.html>

Wörwag Pharma GmbH & Co. KG. (2024). *Benfo® 300 mg: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/Fachinformation.*  
<https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025101>

Xie, F., Cheng, Z., Li, S., Liu, X., Guo, X., Yu, P., & Gu, Z. (2014). Pharmacokinetic study of benfotiamine and the bioavailability assessment compared to thiamine hydrochloride. *Journal of Clinical Pharmacology*, 54(6), 688–695.  
<https://doi.org/10.1002/jcph.261>

## VIII. MATERIAL SUPLEMENTARIO

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

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	("Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease"[Mesh] OR "pyruvate Dehydrogenase Complex defi*[tiab] OR PDH Deficienc* [tiab] OR PHDC Deficiency[tiab] OR Pyruvate Dehydrogenase Deficien*[tiab] OR Pyruvate Decarboxylase Deficien*[tiab] OR Pyruvate Metabolism ataxia*[tiab] OR Ataxia with Lactic Acidosis*[tiab] OR Pyruvate Dehydrogenase Complex disease[tiab]) AND ("benphothiamine" [Supplementary Concept] OR benphothiamine[tiab] OR milgamma[tiab] OR benfothiamine[tiab] OR BTMP benfo[tiab] OR benzoylthiamine monophosphate[tiab] OR "Thiamine Monophosphate"[Mesh] OR Thiamine Monophosphate[tiab] OR Thiamine*[tiab] OR vitamin B1[tiab] )	679

**Tabla 2.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	MeSH descriptor: [Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease] explode all trees	5
	#2	("pyruvate dehydrogenase complex deficiency"):ti,ab,kw	8
	#3	("PDH deficiency"):ti,ab,kw	1
	#4	("pyruvate dehydrogenase deficiency"):ti,ab,kw	3
	#5	#1 OR #2 OR #3 OR #4	11

**Tabla 3.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	(mh:"Pyruvate Dehydrogenase Complex Deficiency Disease" OR mh:"Deficiência do Complexo Piruvato Desidrogenase" OR tw:("pyruvate dehydrogenase complex deficiency") OR tw:("PDH deficiency") OR tw:(pyruvate dehydrogenase deficienc*) OR tw:("ataxia with lactic acidosis")) AND ((mh:"Thiamine Monophosphate" OR tw:benfothiamine OR tw:milgamma OR tw:("benzoylthiamine monophosphate") OR tw:(thiamine monophosphate) OR tw:thiamin\$ OR tw:("vitamin B1")))	11

### **Búsqueda adicional sobre biodisponibilidad de benfotiamina**

**Tabla 4.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en PubMed

Base de datos	PubMed Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	("benphothiamine" [Supplementary Concept] OR benphothiamine[tiab] OR milgamma[tiab] OR benfotiamine[tiab] OR "BTMP"[tiab] OR benzoylthiamine monophosphate[tiab] )	301

**Tabla 5.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en The Cochrane Library

Base de datos	Cochrane Library Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	(benphothiamine OR benfothiamine):ti,ab,kw	5
	#2	(milgamma):ti,ab,kw	9
	#3	#1 OR #2	13

**Tabla 6.** Estrategia de búsqueda bibliográfica en LILACS

Base de datos	LILACS Fecha de búsqueda: 7 de abril de 2026		Resultado
Estrategia	#1	"benphothiamine" [Supplementary Concept] OR tw:benfothiamine OR tw:milgamma OR tw:("benzoylthiamine monophosphate") OR tw:benfotiamina	7