



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. ° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES LIBRES DE TIROSINA Y FENILALANINA PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE TIROSINEMIA TIPO I



SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACEÚTICOS 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

Enero, 2019



IETSI INSTITUTO DE
EsSalud EVALUACIÓN DE
TECNOLOGÍAS EN
SALUD E
INVESTIGACIÓN



EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga – Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
2. Verónica Peralta Aguilar – Sub Gerente, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI - ESSALUD.
3. Paula Alejandra Burela Prado – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. José Alfredo Zavala Loayza – Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
5. Paola Andrea Rivera Ramirez - Equipo Técnico Evaluador, Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias – IETSI – ESSALUD.
6. Marco Antonio Morales Acosta – Médico Pediatría, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins – ESSALUD.



CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTE DE FINANCIAMIENTO:

Seguro Social de Salud - EsSalud

CITACIÓN:

IETSI-ESSALUD. Eficacia y seguridad de los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de tirosinemia tipo I. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.° 001-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2019. Lima-Perú. 2019.



LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

| | |
|---------------|--|
| EMA | European Medicines Agency |
| EMBASE | Excerpta medica database |
| ETS | Evaluación de tecnología sanitaria |
| FDA | Food and Drug Administration |
| GPC | Guía de práctica clínica |
| HT-1 | Hereditary tyrosinemia type I |
| IETSI | Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. |
| LILACS | Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud. |
| MeSH | Medical Sub Heading |
| NGC | National Guideline Clearinghouse |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| PICO | Acrónimo utilizado para reconocer los componentes de una pregunta de investigación: Población, Intervención, Comparador, y la palabra inglesa <i>Outcome</i> |
| PNUME | Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales |
| SciELO | Scientific Electronic Library Online |





CONTENIDO

| | |
|---|-----------|
| I. RESUMEN EJECUTIVO | 5 |
| II. INTRODUCCIÓN | 7 |
| A. ASPECTOS GENERALES..... | 8 |
| B. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS..... | 10 |
| III. METODOLOGÍA | 12 |
| A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA..... | 12 |
| B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA..... | 13 |
| C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS..... | 13 |
| IV. RESULTADOS | 14 |
| A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA..... | 15 |
| B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA..... | 16 |
| V. DISCUSIÓN | 19 |
| VI. CONCLUSIONES | 21 |
| VII. RECOMENDACIONES | 23 |
| VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 24 |
| IX. ANEXOS | 26 |
| ANEXO N° 1: Condiciones de uso..... | 26 |
| X. MATERIAL SUPLEMENTARIO | 28 |



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La tirosinemia tipo 1 (HT-1) es una enfermedad genética infrecuente causada por la mutación del gen FAH. Esta mutación produce escasez de la enzima fumaril-aceto-acetato hidrolasa; responsable del último paso en la vía de degradación de la tirosina. El acúmulo de los metabolitos tóxicos de la tirosina interrumpe severamente el metabolismo intracelular del hígado y riñón; dañando estos órganos. La HT-1 se presenta en uno de cada 100.000 - 120.000 nacimientos alrededor del mundo.
- El tratamiento de los pacientes con HT-1 está dirigido a controlar los niveles plasmáticos de tirosina y evitar la formación de sus metabolitos tóxicos. El manejo nutricional reduce la ingesta de tirosina y fenilalanina mediante la dieta. El tratamiento farmacológico involucra el uso de nitisinona; la cual bloquea el segundo paso de la vía de degradación de la tirosina. De esta forma, se evita la formación de los metabolitos tóxicos de la tirosina; pero se incrementa el nivel plasmático de tirosina; lo cual produce, a su vez, molestias visuales debidas a la formación de cristales de tirosina. Para mantener el nivel de tirosina dentro del rango normal, la dieta debe estar reducida en tirosina y fenilalanina (precursor de la tirosina). Esto refuerza la importancia del manejo nutricional mediante la restricción de la ingesta de tirosina y fenilalanina en la dieta. Sin embargo, esta dieta podría no cubrir los demás requerimientos nutricionales, energéticos y proteicos de los pacientes con HT-1. Por lo tanto, los suplementos nutricionales serían necesarios para complementar la dieta. En EsSalud se dispone de suplementos nutricionales pediátricos. Sin embargo, estos no están libres de fenilalanina y tirosina.
- En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la eficacia y seguridad de los suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina, junto con una dieta reducida en tirosina, comparado con una dieta reducida en tirosina para el tratamiento de los pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de HT-1.
- Tras una búsqueda sistemática de literatura publicada hasta diciembre del 2018, no se encontró evidencia científica que evalúe el uso de suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina acompañados de una dieta reducida en tirosina, comparado con un manejo nutricional que involucre solo la dieta reducida en tirosina, en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de HT-1. En su lugar, se hallaron tres artículos de recomendación tipo revisión que abordan el manejo nutricional de los pacientes con HT-1. Uno de ellos no menciona los suplementos libres de tirosina y fenilalanina. Los otros dos, mencionan que es necesario añadir estos suplementos a la dieta de todo paciente con HT-1. Sin embargo, esta afirmación no forma parte de las





recomendaciones propiamente dichas, y no se mostraron las referencias de la evidencia utilizada para dar esta afirmación.

- Pese a la escasa evidencia científica disponible, la eficacia de los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina tiene sustento biológico razonable. El requerimiento varía desde 3 g/kg/día, aproximadamente, en menores de 2 años hasta 1.5 g/Kg/día a los 10-14 años. Sin embargo, los requerimientos de tirosina y fenilalanina se alcanzan con pequeñas cantidades de proteína natural (0.5 a 1.0 g/Kg/día). Al restringir la ingesta de proteína natural (para evitar el exceso de tirosina y fenilalanina en pacientes con HT-1), se crea un déficit para cubrir el requerimiento proteico global. Si este déficit no se cubre, el paciente tendrá problemas en el crecimiento y desarrollo psicomotor. Por lo tanto, la inclusión de suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina en la dieta de los pacientes HT-1 ayuda a cubrir sus requerimientos proteicos, manteniendo las concentraciones plasmáticas de tirosina en el rango saludable.
- En línea con lo mencionado, el experto en pediatría de la institución, afirma que los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina permiten el adecuado crecimiento y desarrollo neurológico mientras evita la aparición de problemas visuales. Por lo tanto, el experto en pediatría opina que estos suplementos nutricionales son un complemento terapéutico necesario para el tratamiento dietético. Esta posición coincide con la opinión de los expertos internacionales y las revisiones presentadas en el presente dictamen preliminar.
- Con respecto a lo expuesto previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) La HT-1 es una enfermedad hereditaria, infrecuente, que afecta la calidad de vida del paciente desde edades muy tempranas y está asociada a una alta mortalidad si no es tratada adecuadamente ii) En el contexto de EsSalud existe un vacío terapéutico para la población objetivo, iii) Aunque la evidencia disponible actualmente es limitada, algunas guías mencionan el uso de suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina. Además, su uso cuenta con plausibilidad biológica, lo cual va en línea con lo recomendado por el experto clínico.
- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de suplementos libres de tirosina y fenilalanina para el manejo de pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de HT-1, 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 dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.





II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficacia y seguridad de una dieta reducida en tirosina, acompañada con un suplemento nutricional libre de tirosina y fenilalanina; comparado con una dieta reducida en tirosina, para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de tirosinemia tipo I (HT-1).

Así, el Dr. Marco Antonio Morales Acosta del Hospital Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, de acuerdo con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del petitorio de un suplemento nutricional libre de tirosina y fenilalanina según la siguiente pregunta PICO inicial:

Pregunta PICO inicial de la Red Prestacional Rebagliati

| | |
|---------------------|---|
| Población | Pacientes pediátricos con tirosinemia tipo I en tratamiento con nitisinona. |
| Intervención | Uso de fórmula nutricional libre de fenilalanina y tirosina. |
| Comparador | No existe. |
| Desenlace | Evitar la morbilidad producto de los niveles elevados de tirosina. |



Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se realizaron reuniones técnicas con el médico pediatra, Dr. Marco Antonio Morales Acosta, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron en la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Pregunta PICO consensuada con especialistas

| | |
|---------------------|--|
| Población | Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de tirosinemia tipo I. |
| Intervención | Suplemento nutricional libre de tirosina y fenilalanina junto con dieta reducida en tirosina. |
| Comparador | Dieta reducida en tirosina. |
| Desenlace | Opacidad corneal, agudeza visual, peso para la edad, talla para la edad, índice de masa corporal, desarrollo psicomotor. |



A. ASPECTOS GENERALES

La tirosinemia, también conocida como hipertirosinemia o tirosinemia hereditaria, es una enfermedad genética (autosómica recesiva) causada por la interrupción del proceso de degradación del aminoácido tirosina. Cuando esta enfermedad no es tratada, la tirosina y sus metabolitos se acumulan en los tejidos, acarreando diversos problemas de salud, como la insuficiencia hepática e insuficiencia renal tubular (U.S. National Library of Medicine 2015, Genetic and Rare Diseases Information Center) asociada a falta de crecimiento y raquitismo (Sniderman King L, Trahms C, and Scott CR 2006).

Existen tres tipos de tirosinemia; las cuales se distinguen por su causa genética y sus síntomas. La HT-1 es la forma más severa de esta enfermedad y es causada por la mutación del gen FAH. Las tirosinemias tipo II y III son causadas por mutaciones en los genes TAT y HPD, respectivamente (Kwon and Mount 2008, U.S. National Library of Medicine 2015). La HT-1 es infrecuente y se estima que se presenta en uno de cada 100.000 - 120.000 nacimientos alrededor del mundo. Sin embargo, es más común en ciertas regiones, como Quebec, Canadá (De Laet et al. 2013, Sniderman King L, Trahms C, and Scott CR 2006).

La mutación del gen FAH produce escasez de la enzima fumaril-aceto-acetato hidrolasa; la cual es responsable del último paso de la degradación de la tirosina (Scott 2006, U.S. National Library of Medicine 2015). Al interrumpirse esta vía, el ácido fumaril-aceto-acético no puede degradarse normalmente a fumarato y acetato. En lugar de ello, el ácido fumaril-aceto-acético se convierte en succinil-aceto-acetato, y este se convierte en succinilacetona. El acúmulo de estos metabolitos tóxicos interrumpe severamente el metabolismo intracelular en el hígado y riñón; lo cual daña estos órganos llevándolos a la insuficiencia (Sniderman King L, Trahms C, and Scott CR 2006, De Laet et al. 2013, Barnby 2014).

Los síntomas suelen presentarse en los primeros meses de vida. El signo más frecuente es la aminoaciduria generalizada; presente entre el 80 % y 99 % de los casos. Otros signos y síntomas incluyen: el retardo del crecimiento, diarrea, vómito, ictericia, olor a repollo y tendencia al sangrado (particularmente nasal) (Genetic and Rare Diseases Information Center). Los niños no tratados pueden tener crisis neurológicas a repetición, usualmente no reconocibles como tales, que incluyen cambios en el estado mental, dolor abdominal, neuropatía periférica, y/o insuficiencia respiratoria que requiere ventilación mecánica. La muerte en los niños no tratados suele ocurrir antes de los diez años de edad, usualmente por insuficiencia hepática, crisis neurológicas o carcinoma hepatocelular (Sniderman King L, Trahms C, and Scott CR 2006).

El diagnóstico de HT-1 se realiza mediante hallazgos bioquímicos, como: concentraciones elevadas de succinilacetona en sangre u orina, altas concentraciones plasmáticas de tirosina, metionina y fenilalanina, y altas concentraciones urinarias de





los metabolitos de la tirosina y del δ -ácido aminolevulínico. El diagnóstico también puede realizarse mediante la identificación de variantes patológicas bialélicas del gen FAH en las pruebas genéticas moleculares (Sniderman King L, Trahms C, and Scott CR 2006).

Actualmente no existe cura para la HT-1. El tratamiento está dirigido a reducir la ingesta de fenilalanina (precursor inmediato de la tirosina) y la tirosina, para evitar la formación y acúmulo de sus metabolitos tóxicos. El tratamiento debe empezar tan pronto como la condición es diagnosticada (De Laet et al. 2013, Genetic and Rare Diseases Information Center).



En ocasiones, la dieta reducida en tirosina y fenilalanina no logra cubrir los requerimientos nutricionales de los pacientes con HT-1. La tirosina es un aminoácido no esencial que se obtiene a partir de la hidroxilación de la fenilalanina. Aproximadamente, el 75 % de la fenilalanina de la dieta se convierte en tirosina (Rampini S et al. 1974). Por otro lado, la fenilalanina es un aminoácido esencial que se encuentra principalmente en alimentos ricos en proteínas; tanto de origen animal, como vegetal. Para lograr un adecuado control de los niveles de fenilalanina y tirosina, la cantidad de proteína intacta de la dieta debe reducirse, según los requerimientos para cada edad. Sin embargo, esta restricción en la ingesta, no siempre logra cubrir los demás requerimientos nutricionales, energéticos y proteicos. Por lo tanto, sería necesario utilizar suplementos nutricionales que complementen la dieta (Chinsky et al. 2017, van Spronsen et al. 2017).



Los requerimientos nutricionales varían según la edad; y los suplementos nutricionales deben brindarse según estos requerimientos. El objetivo del tratamiento nutricional, en los pacientes con HT-1, es mantener los valores plasmáticos de tirosina entre 200 y 400 $\mu\text{mol/L}$ y de fenilalanina entre 30 y 70 $\mu\text{mol/L}$. El aporte de 0.5 a 1 g/Kg/día de proteínas naturales cubre el requerimiento de fenilalanina y tirosina. El aporte proteico restante (hasta 3 g/kg/día (0-2 años), 2.5 g/kg/día (2-6 años), 2 g/kg/día (6-10 años) y 1.5 g/kg/día (10-14 años)) debe cubrirse con los suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina. En recién nacidos y lactantes pequeños, estos suplementos nutricionales pueden agregarse a la leche materna (Gil Ortega 2018).

Adicional al tratamiento dietético, se puede utilizar la nitisinona; un medicamento que bloquea el segundo paso en la vía de degradación de la tirosina; evitando así, la acumulación de fumaril-aceto-acetato y su conversión a succinil-acetona (Genetic and Rare Diseases Information Center, McKiernan 2006). Como consecuencia del bloqueo producido por la nitisinona, los niveles sanguíneos de tirosina suelen elevarse. Si la concentración de tirosina en sangre supera las 600 mol/L, aumenta el riesgo que esta se precipite en la córnea, a manera de cristales, causando fotofobia, ardor, y sensibilidad ocular. Sin embargo, este problema se resuelve al reducir los niveles de tirosina (Ahmad, Teckman, and Lueder 2002). La nitisinona ha sido aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) de Estados Unidos, y la *European Medicines Agency* (EMA), como

un producto huérfano para el tratamiento de la HT-1 (Food and Drug Administration 2002, European Medicines Agency 2015).

El tratamiento combinado de nitisinona y dieta reducida en tirosina, en pacientes con HT-1, ha resultado en una tasa de supervivencia mayor al 90 %, crecimiento normal, mejora de la función hepática, prevención de la cirrosis, corrección de la acidosis tubular renal, y mejora del raquitismo secundario. Sin embargo, si el paciente no responde al tratamiento con nitisinona o tuviese insuficiencia hepática severa o evidencia de cambios malignos en el tejido hepático, podría requerir de trasplante hepático (Sniderman King L, Trahms C, and Scott CR 2006).

Los pacientes con HT-1, atendidos actualmente en EsSalud, reciben tratamiento médico con nitisinona y su manejo nutricional reside solo en el control de la ingesta de fenilalanina y tirosina mediante la dieta. Según lo reporta el experto en pediatría, Dr. Marco Antonio Morales Acosta, en el manejo nutricional de los pacientes con HT-1 en EsSalud, se evita la ingesta de proteínas de origen animal (incluyendo los lácteos), legumbres y algunos granos. Por otro lado, cabe mencionar que la nitisinona no se encuentra incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud ni en el Petitorio Nacional Único de Medicamentos (PNUME) (Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación 2017, Ministerio de Salud del Perú 2012). En ese sentido, el presente dictamen preliminar expone la eficacia y seguridad de los suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina, junto con una dieta reducida en tirosina, comparado con una dieta reducida en tirosina para el tratamiento de los pacientes menores de 18 años, con diagnóstico de HT-1.

B. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

Los suplementos nutricionales son productos que se agregan a la dieta de una persona; son tomados vía oral y usualmente contienen uno o más ingredientes nutricionales, tales como: vitaminas, minerales, aminoácidos, enzimas, etc. (National Cancer Institute 2018). Estos productos están destinados a cubrir los requerimientos nutricionales, energéticos y proteicos de aquellos pacientes que tienen una dieta especial; debido a una condición médica particular (Singh et al. 2014).

Actualmente, en el mercado internacional, existen diversas fórmulas libres de fenilalanina y tirosina según la edad del paciente. Por ejemplo: TYR anamix infant (nutricia) para menores de un año; TYR animax junior (nutricia), TYR animax junior (nutricia), Vitaflo Tyr GEL (Vita o), Tyrex-1 (Abbott), para edades entre 1 y 10 años; y TYR lophlex LQ20 (nutricia) Xphen (nutricia), TYR maxamun (nutricia), Tyr Cooler 15 (Vita o), Vitaflo tirosinemia express (Vita o) para mayores de 10 años; entre otros (Gil Ortega 2018). En Perú, los suplementos nutricionales que cuentan con registro sanitario vigente son Tyromed A (también llamado Tyro A) para pacientes menores de un año, y

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES LIBRES DE TIROSINA Y FENILALANINA PARA EL TRATAMIENTO DE
 PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE TIROSINEMIA TIPO I

Tyromed B (también llamado Tyro B) para pacientes de 1 a 14 años (DIGEMID 2018).
 A continuación, se detalla la composición nutricional de estos dos suplementos:

Tabla 1. Composición nutricional de Tyro A y Tyro B

| Composición Nutricional | Suplemento nutricional para pacientes menores de 1 año (por 100g de polvo) | Suplemento nutricional para pacientes de 1 a 14 años (por 100g de polvo) |
|------------------------------|--|--|
| Calorías (Kcal) | 506.0 | 420.0 |
| Equivalente de proteínas (g) | 11.8 | 31.1 |
| Carbohidratos (g) | 52.6 | 39.7 |
| Lípidos (g) | 27.4 | 15.0 |
| Aminoácidos (g) | 14.2 | 37.3 |

Fuente: Fórmulas Tyro A y Tyro B (Comidamed ®)

Tabla 2. Registros sanitarios de los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina

| DCI | Especificación técnica | Laboratorio | Presentación | Costo |
|---|------------------------|----------------------------------|--|---|
| Combinaciones de lípidos, carbohidratos, proteínas, minerales y vitaminas (Tyromed A Fórmula) | RS: DE2107 | DR. Schar Medical Nutrition GMBH | Polvo para solución oral. Lata de estaño conteniendo 400 gramos. | Diario: S/ 75.00 Tratamiento de 6 meses: S/ 13,500.00 |
| Multivitamínico con hierro (Tyromed B Fórmula) | RS: DE2204 | DR. Schar Medical Nutrition GMBH | Polvo para solución oral. Lata de estaño conteniendo 500 gramos. | |

Fuente: Información proporcionada por médico solicitante

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura con respecto a la eficacia y seguridad de los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina para el tratamiento de pacientes menores de 18 años con diagnóstico de HT-1.

Se realizó tanto una búsqueda sistemática como una búsqueda manual en las páginas web de grupos dedicados a la investigación y educación en salud que elaboran guías de práctica clínica (GPC) descritas a continuación:

- *National Guideline Clearinghouse* (NGC)
- *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE)
- *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health* (CADTH)

Asimismo, se consultaron las páginas web de sociedades especializadas en el estudio de enfermedades congénitas que producen alteración en el metabolismo:

- Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM)
- *Society for the Study of Inborn Errors of Metabolism* (SSIEM)
- *British Inherited Metabolic Diseases Group* (BIMDG)
- *National Organization for Rare Disorders* (NORD)
- *Genetic and Rare Diseases Information Center* (GARD)
- Portal de información de enfermedades raras y medicamentos huérfanos (Orphanet)
- *The European Society of Human Genetics* (ESHG)
- *American Society of Human Genetics* (ASHG)
- *American College of Medical Genetics and Genomics* (ACMG)

Adicionalmente, se realizó una búsqueda en la página web de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar ensayos clínicos en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

Se emplearon además motores de búsqueda para las bases de datos de Pubmed-Medline, Embase, the Cochrane Library, LILACS y Scielo. La búsqueda se enfocó, sobretudo, en GPC, evaluaciones de tecnologías sanitarias (ETS) y revisiones sistemáticas (RS) con o sin meta-análisis. Se identificaron términos de búsqueda en lenguaje simple; así como términos controlados relacionados a la población de interés y la intervención según la pregunta PICO especificada.



La estrategia de búsqueda de evidencia científica utilizada en la base de datos PubMed, EMBASE y The Cochrane Library se encuentra en la Tabla 1, 2 y 3 del Material Suplementario, respectivamente.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Se utilizaron los siguientes términos relacionados a la población de interés y la fórmula en evaluación. Se emplearon términos controlados y términos generales de lenguaje libre.



Población de interés: hipertirosinemia type 1, tyrosinemia type 1, hipertirosinemia type I, tyrosinemia type I, fumarylacetoacetase deficiency.

Intervención: medical food, protein substitute, nutritional supplement, diet.

Inicialmente, se dio preferencia a guías de práctica clínica, evaluaciones de tecnología sanitaria, revisiones sistemáticas (con o sin meta-análisis) de ensayos clínicos aleatorizados; en línea con los criterios de elegibilidad mencionados en la siguiente subsección. Al no encontrarse suficiente evidencia que ayude a responder la pregunta PICO, se ampliaron los filtros para incluir estudios primarios.



Los artículos, producto de esta búsqueda, fueron luego elegidos manualmente; tal y como se presenta en el diagrama de flujo en la sección IV.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

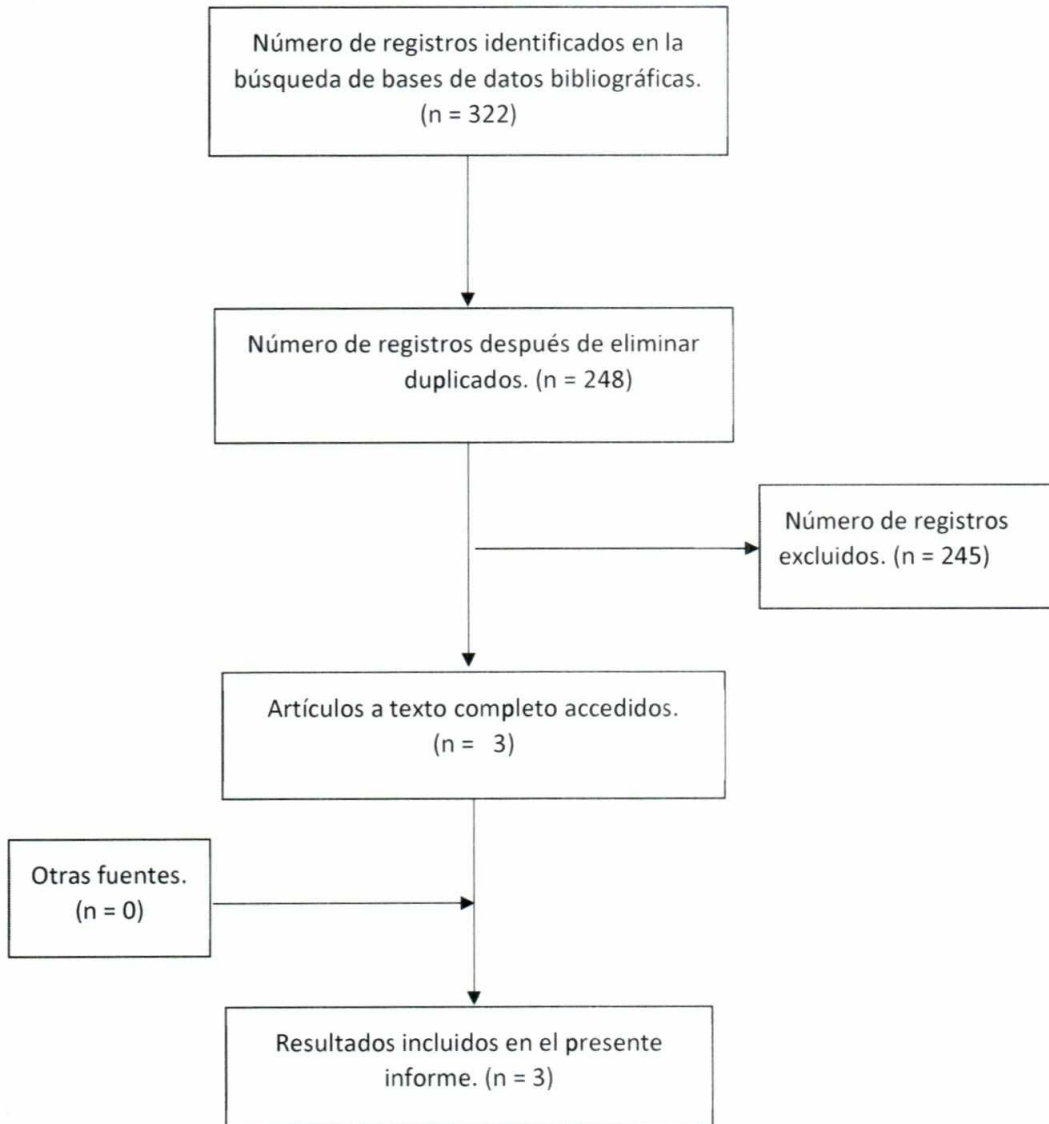
Para esta revisión se incluyeron, en primera intención, guías de práctica clínica (o similares) sobre el tratamiento de pacientes con HT-1. Posteriormente, se buscaron estudios primarios que evaluaran la eficacia de las fórmulas o suplementos nutricionales utilizados para el manejo de pacientes con HT-1.

Se excluyeron los estudios realizados en modelos animales o no humanos, u otras formas de diagnóstico *in vitro*.



IV. RESULTADOS

Figura 1: Diagrama de flujo de selección de la bibliografía encontrada





A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

En la presente sinopsis se describe la evidencia disponible según el tipo de publicación, siguiendo lo indicado en los criterios de elegibilidad.

Guías de práctica clínica:

No se encontraron guías de práctica clínica que pudiesen incluirse en la revisión.

Evaluación de tecnologías sanitarias:

No se encontraron evaluaciones de tecnología sanitaria que pudiesen incluirse en la revisión.

Revisiones sistemáticas y meta-análisis:

No se encontraron revisiones sistemáticas que pudiesen incluirse en la revisión.

Otras revisiones:

Publicaciones incluidas en la evaluación de la evidencia

Se identificaron tres artículos de recomendación tipo revisión. El primero, tenía como objetivo: brindar recomendaciones para el diagnóstico y manejo de HT-1 (Couce et al. 2010). El segundo, tenía como objetivo: elaborar una guía para el manejo de la HT-1 (De Laet et al. 2013). El tercero, tenía como objetivo realizar recomendaciones sobre el diagnóstico y tratamiento de la HT-1 (Chinsky et al. 2017).

Estudios primarios:

No se encontraron estudios primarios que pudiesen incluirse en la revisión.



B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

Otras revisiones

Couce, ML. et al., 2010 – “Recomendaciones y manejo de la tirosinemia hereditaria tipo I o tirosinemia hepatorenal” (Couce et al. 2010)

Esta revisión tuvo como objetivo: desarrollar una guía de práctica clínica con recomendaciones para el diagnóstico, y manejo terapéutico de esta enfermedad que contribuya a una adecuada actuación. No se menciona la metodología usada para la búsqueda, revisión, selección o valoración de la evidencia. Tampoco menciona el proceso mediante el cual se elaboraron las recomendaciones.

Esta revisión menciona que el manejo nutricional de los pacientes con HT-1 debe incluir una dieta restringida en fenilalanina y tirosina, pero con aporte energético suficiente para evitar el catabolismo. Además, recomienda que, si los niveles de fenilalanina son menores a 35 $\mu\text{mol/L}$, pero el aporte de tirosina está en el límite superior, deberá añadirse suplementos de fenilalanina. No se mencionan los suplementos libres de tirosina y fenilalanina.

La mayor limitación de esta revisión es la falta de información sobre la metodología utilizada. Al no reportarse la metodología utilizada para la búsqueda, selección y valoración de la evidencia, no se puede valorar si: el número de fuentes revisadas fue suficiente, los criterios de selección fueron muy estrictos, o el mecanismo de valoración de la evidencia podría incluir algún sesgo. Por otro lado, dentro de las recomendaciones, no se menciona a los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina como parte del manejo nutricional.

De Laet, C. et al., 2013 – “Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1” (De Laet et al. 2013)

Esta revisión tuvo como objetivo: elaborar una guía para el manejo de la HT-1. Sin embargo, según su reporte, la evidencia encontrada no era suficiente para elaborar una guía; por lo tanto, sólo se elaboraron recomendaciones.

No se menciona la metodología usada para la búsqueda, revisión, selección o valoración de la evidencia. Tampoco menciona el proceso mediante el cual se elaboraron las recomendaciones. Solo menciona que el grupo de trabajo fue elegido de entre aquellos, en Europa y Canadá, con mayor experiencia y mayor número de pacientes con HT-1. Pero, no especifica el número de miembros del grupo de trabajo o su profesión.



Esta revisión menciona que una dieta baja en tirosina y fenilalanina debe seguirse de forma indefinida; además de ser adecuadamente supervisada. La meta es mantener la concentración plasmática de tirosina entre los 200 y 400 $\mu\text{mol/L}$. Para este fin, la proteína natural debe restringirse y es necesario añadir suplementos de aminoácidos libres de tirosina y fenilalanina. No se cita la evidencia utilizada para brindar estas afirmaciones.

Como en el caso anterior, la mayor limitación de esta revisión es la falta de información sobre la metodología utilizada. Sin la información de la metodología utilizada, no se puede valorar adecuadamente la calidad de la búsqueda de información, de los criterios de selección, o del mecanismo de valoración de la evidencia. Adicionalmente, la falta de información sobre el proceso usado para la formulación de las recomendaciones no permite saber si hubo algún tipo de sesgo, o si el proceso en sí, pudo influenciar la recomendación final.



Chinsky, JM. et al., 2017 – “Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations” (Chinsky et al. 2017)

Esta revisión tuvo como objetivo establecer recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento de niños con HT-1. El grupo de trabajo estuvo conformado por once profesionales; entre médicos especialistas en desórdenes metabólicos, especialistas en psicología y especialistas en nutrición, de Estados Unidos y Canadá. El grupo se reunió en dos ocasiones para elaborar las recomendaciones.



Primero se realizó una revisión de la literatura sobre la HT-1. La revisión fue comprehensiva, incluyendo estudios en animales, y se realizó en agosto de 2015, en las bases de datos Pubmed, Embase y BIOSIS. La búsqueda no tuvo restricción sobre el año de publicación, pero solo se revisaron los artículos en inglés. Luego, se asignaron, al menos, dos participantes por cada subsección de los tópicos de la revisión. Los resultados de la búsqueda se enviaron a los miembros del grupo de trabajo antes de la primera reunión.

Durante la primera reunión se discutieron los resultados de la literatura encontrada, y se desarrolló una encuesta sobre el manejo clínico de la HT-1; con la finalidad de valorar cualquier variación de la práctica clínica entre los establecimientos de salud especializados y los profesionales. Esta encuesta fue enviada a médicos especialistas y nutricionistas de Canadá y Estados Unidos. Durante la segunda reunión, las recomendaciones propuestas fueron discutidas y refinadas según los criterios de la guía AGREE II.


Finalmente, las recomendaciones fueron votadas y puntuadas. En la revisión solo se mostraron aquellas recomendaciones que tuvieron un nivel de acuerdo de 70 % o más (muy de acuerdo, o de acuerdo).

Solo se realizaron tres recomendaciones sobre el manejo nutricional de las HT-1: (i) La concentración plasmática de tirosina debe mantenerse entre los 200-600 µg/mL (calidad de evidencia C: basada en estudios observacionales), (ii) Mantener los valores plasmáticos de fenilalanina dentro del rango normal; usando suplementos de ser necesario (calidad de evidencia D: basada en opinión de expertos, reportes de caso y razonamiento a partir de los dos anteriores), y (iii) Brindar recomendaciones sobre los requerimientos diarios de vitaminas y minerales , según la edad, para asegurar el crecimiento del niño y el mantenimiento de la salud en los adultos (calidad de evidencia C: Basada en estudios observacionales).


Aunque no forma parte de las recomendaciones propiamente dichas, esta revisión menciona que el manejo nutricional de los pacientes tratados con nitisinona tiene dos metas: (i) reducir la ingesta de tirosina y fenilalanina, y (ii) asegurar el crecimiento y desarrollo normal del paciente. Para cumplir la primera meta, la cantidad de proteína de la dieta debe reducirse. Sin embargo, para asegurar los demás requerimientos nutricionales, energético y proteicos es necesario el uso de alimentos médicos que estén libres de fenilalanina y tirosina.

Al seguir los lineamientos del AGREE II, la metodología utilizada para la búsqueda de evidencia y elaboración de las recomendaciones es de buena calidad. Sin embargo, no está libre de limitaciones. La afirmación sobre la necesidad de utilizar suplementos libres de tirosina y fenilalanina en pacientes con HT-1 no forma parte de las recomendaciones propiamente dichas. Por lo tanto, no se cita la evidencia utilizada para hacer dicha afirmación; y, en consecuencia, tampoco hay una valoración de la misma. Es posible que la tercera recomendación ayude a sustentar el uso de suplementos nutricionales a fin de cubrir los requerimientos de vitaminas y minerales. Sin embargo, los suplementos de vitaminas y minerales son muy diferentes a los suplementos nutricionales utilizados para cubrir los requerimientos proteicos y energéticos. Además, tampoco se cita la evidencia utilizada para brindar dicha recomendación.


V. DISCUSIÓN



La HT-1 es una enfermedad genética producida por la mutación del gen FAH; responsable de sintetizar la enzima fumaril-aceto-acetato hidrolasa, que es la enzima final de la vía de degradación de la tirosina (Scott 2006, U.S. National Library of Medicine 2015). Al interrumpirse esta vía, el ácido fumaril-aceto-acético no puede degradarse normalmente a fumarato y acetato. En lugar de ello, el ácido fumaril-aceto-acético se convierte en succinil-aceto-acetato, y este se convierte en succinilacetona. El acúmulo de estos metabolitos tóxicos interrumpe severamente el metabolismo intracelular en el hígado y riñón; lo cual daña estos órganos llevándolos a la insuficiencia (Sniderman King L, Trahms C, and Scott CR 2006, De Laet et al. 2013, Barnby 2014).



El tratamiento de los pacientes con HT-1 incluye el manejo nutricional y el manejo farmacológico. En ambos casos, el objetivo primario es evitar la formación y acúmulo de los metabolitos tóxicos de la fenilalanina y la tirosina. El manejo nutricional se realiza mediante la reducción de la ingesta de tirosina y fenilalanina (De Laet et al. 2013, Genetic and Rare Diseases Information Center) y el manejo farmacológico mediante la nitisinona. La nitisinona es un medicamento que bloquea el segundo paso en la vía de degradación de la tirosina; evitando así, la acumulación de fumaril-aceto-acetato y su conversión a succinilacetona (Genetic and Rare Diseases Information Center, McKiernan 2006). Como consecuencia del bloqueo producido por la nitisinona, los niveles sanguíneos de tirosina suelen elevarse; lo cual produce alteraciones visuales. Para mantener la concentración plasmática de tirosina dentro del rango normal, también debe controlarse la ingesta de tirosina y fenilalanina (precursor de la tirosina). Esta situación refuerza la importancia del manejo nutricional mediante la restricción de la ingesta de tirosina y fenilalanina en la dieta. Sin embargo, esta dieta restringida no siempre logra cubrir los requerimientos energéticos y nutricionales de los pacientes.



La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a la fecha (diciembre de 2018) con respecto a la seguridad y eficacia de los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina que acompañan a la dieta reducida en tirosina; comparado con la dieta reducida en tirosina (sin suplementos nutricionales adicionales); en términos de crecimiento (peso para la edad, talla para la edad, el índice de masa corporal), desarrollo psicomotor e incidencia de complicaciones producidas por el aumento de la concentración de tirosina (opacidad corneal y disminución de la agudeza visual) en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de HT-1.

No se encontró evidencia científica que evalúe el uso de suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina acompañados de una dieta reducida en tirosina, comparado con un manejo nutricional que involucre solo la dieta reducida en tirosina, en pacientes menores de 18 años con HT-1. Sin embargo, se hallaron tres artículos de recomendación tipo revisión que abordan el manejo nutricional de los pacientes con HT-1. Uno de ellos no menciona los suplementos libres de tirosina y fenilalanina (Couce et al. 2010). Los otros dos, sí mencionan que los suplementos libres de fenilalanina y



tirosina son necesarios en el tratamiento nutricional de los pacientes con HT-1. A pesar de ello, la revisión más antigua (De Laet et al. 2013) no brinda mayor detalle sobre dicha afirmación y la más reciente (Chinsky et al. 2017), con mayor rigurosidad metodológica, solo añade que se deben cubrir los requerimientos diarios de vitaminas y minerales, según la edad. Aunque los autores señalan que esta recomendación se sustenta a partir de estudios observacionales; estos no fueron citados. Por lo tanto, esta recomendación debería ser tomada con precaución.



A pesar de la escasez de evidencia científica sobre la eficacia de los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina; su uso, tiene un sustento biológico razonable. El mayor requerimiento proteico se da en los primeros meses de vida: hasta 3 g/kg/día en pacientes de 0-2 años de edad. Este requerimiento se reduce con el tiempo hasta 1.5 g/Kg/día en pacientes de 10-14 años. Sin embargo, los requerimientos de tirosina y fenilalanina se alcanzan con pequeñas cantidades de proteína natural (0.5 a 1.0 g/Kg/día) (Gil Ortega 2018). Por lo tanto, al restringir la ingesta de proteína natural (solo para cubrir los requisitos de tirosina y fenilalanina en pacientes con HT-1), se crea un déficit para cubrir el requerimiento proteico global; el cual es mayor en edades más tempranas. Si este déficit no se cubre, el paciente tendrá problemas en el crecimiento y desarrollo psicomotor. Por otro lado, si se cubre este requerimiento con proteínas naturales, la ingesta de tirosina y fenilalanina también se incrementará, produciendo los problemas propios de la HT-1. Debido a esto, la inclusión de suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina en la dieta de los pacientes HT-1 ayuda a cubrir sus requerimientos proteicos, manteniendo las concentraciones plasmáticas de tirosina en el rango saludable.



Adicionalmente, debido a la escasa evidencia científica encontrada, se recurre a la opinión del experto Dr. Marco Antonio Morales, médico pediatra del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, con el fin de documentar los beneficios, de los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina, observados en la práctica clínica diaria. Según su experiencia, en EsSalud solo se han reportado 3 pacientes con HT-1 en los últimos 5 años. Asimismo, y en línea con lo mencionado previamente, el especialista menciona que el manejo nutricional de estos pacientes no logra cubrir sus requerimientos proteicos y energéticos. Sin embargo, al añadir el suplemento libre de fenilalanina y tirosina, los pacientes con HT-1 tienen una notoria mejoría del desarrollo psicomotor y disminución de problemas visuales. Por otro lado, los pacientes que no reciben estos suplementos, muchas veces presentan problemas neurológicos. Así, según la experiencia clínica en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, los suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina producen una mejora sustancial del estado de salud y calidad de vida de los pacientes con HT-1. Debido a las razones expuestas, el experto en pediatría opina que los suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina son una herramienta necesaria para complementar la dieta restringida de los pacientes con HT-1. Esta posición coincide con la opinión de los expertos internacionales y las revisiones presentadas en el presente dictamen preliminar (De Laet et al. 2013, Chinsky et al. 2017).



VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el beneficio de los suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de HT-1. Se recolectó la evidencia de tres artículos de recomendación, tipo revisión que recomiendan su uso en pacientes con HT-1.
- Aunque dos de las revisiones incluidas mencionan explícitamente que el uso de suplementos nutricionales es necesario en el tratamiento de los pacientes con HT-1, la calidad de la evidencia utilizada es baja por tres motivos: i) La afirmación sobre la necesidad de los suplementos nutricionales no aparece como una recomendación propiamente dicha, ii) La recomendación más cercana se refiere a la necesidad de cubrir los requerimientos de vitaminas y minerales; sin embargo no se hace referencia a los demás requerimientos nutricionales, energéticos o proteicos y iii) En ninguno de los casos se mostraron las referencias de la evidencia utilizada. La tercera revisión no menciona el uso de suplementos nutricionales en los pacientes con HT-1.
- Pese a la escasa evidencia científica disponible, la eficacia de los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina tiene sustento biológico razonable. El requerimiento proteico varía entre 1.5 y 3 g/kg/día; sin embargo, los requerimientos de tirosina y fenilalanina se alcanzan con pequeñas cantidades de proteína natural (0.5 a 1.0 g/Kg/día). Al restringir la ingesta de proteína natural, en los pacientes con HT-1, se evita el exceso de tirosina y fenilalanina, pero se crea un déficit para cubrir el requerimiento proteico global. Por lo tanto, la inclusión de suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina en la dieta de los pacientes HT-1 ayudaría a cubrir sus requerimientos proteicos, manteniendo las concentraciones plasmáticas de tirosina en el rango saludable.
- El experto en pediatría de la institución, consultado para este dictamen, menciona que, en su experiencia, los suplementos nutricionales libres de fenilalanina y tirosina, junto con una dieta reducida en tirosina, permiten un adecuado desarrollo neurológico mientras evita el desarrollo de problemas visuales. Debido a ello, opina que los suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina son un complemento terapéutico necesario para el tratamiento nutricional de estos pacientes.
- Con respecto a lo expuesto previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) La HT-1 es una enfermedad hereditaria, infrecuente, que afecta la calidad de vida del paciente desde edades muy tempranas y está asociada a una alta mortalidad si no es tratada adecuadamente, ii) En el contexto de EsSalud existe un vacío terapéutico para la población objetivo, iii) Aunque la



DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N. ° 001-SDEPFYOTS-DETS-IETSI-2019
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LOS SUPLEMENTOS NUTRICIONALES LIBRES DE TIROSINA Y FENILALANINA PARA EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES MENORES DE 18 AÑOS CON DIAGNÓSTICO DE TIROSINEMIA TIPO I

evidencia disponible actualmente es limitada, algunas guías mencionan el uso de suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina, y v) El uso de suplementos nutricionales libres de tirosina y fenilalanina cuenta con plausibilidad biológica; lo cual va en línea con lo recomendado por el experto clínico.

- Por todo lo mencionado, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso del suplemento libre de fenilalanina y tirosina en pacientes menores de 18 años con diagnóstico de HT-1, 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 dicha aprobación estará sujeta a la evaluación de los resultados obtenidos y de nueva evidencia que pueda surgir en el tiempo.



VII. RECOMENDACIONES

Debido a que la nitisinona no se encuentra en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, ni en el PNUME, se recomienda a los médicos especialistas enviar la solicitud para que esta tecnología sanitaria pueda ser evaluada por el IETSI y la evaluación sea de utilidad en otros pacientes en el futuro, en el marco de la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**.

Luego de usado el suplemento nutricional libre de fenilalanina y tirosina, los médicos tratantes deben de llevar un registro sistemático de los resultados clínicos y reportar estos resultados al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, según lo especificado en la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

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

Evaluación trimestral:

- Alfa-fetoproteína.
- Perfil hepático.
- Perfil de coagulación.
- Electrolitos séricos.
- Examen completo de orina.
- Evaluación nutricional (talla para la edad, peso para la edad, e índice de masa corporal para la edad) para los menores de tres años de edad.

Evaluación semestral:

- Evaluación ecográfica y/o tomográfica hepática.
- Evaluación neurológica a partir del diagnóstico.
- Evaluación oftalmológica a partir del diagnóstico.
- Evaluación del desarrollo psicomotor a partir de los seis meses de edad.
- Evaluación nutricional (talla para la edad, peso para la edad, e índice de masa corporal para la edad) para los mayores de tres años de edad.



VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmad, S., J. H. Teckman, and G. T. Lueder. 2002. "Corneal opacities associated with NTBC treatment." *Am J Ophthalmol* no. 134 (2):266-8.
- Barnby, E. 2014. "Tyrosinemia type 1: an overview of nursing care." *Pediatr Nurs* no. 40 (2):61-8, 90.
- Chinsky, J. M., R. Singh, C. Ficicioglu, C. D. M. van Karnebeek, M. Grompe, G. Mitchell, S. E. Waisbren, M. Gucevav-Calikoglu, M. P. Wasserstein, K. Coakley, and C. R. Scott. 2017. "Diagnosis and treatment of tyrosinemia type I: a US and Canadian consensus group review and recommendations." *Genet Med* no. 19 (12). doi: 10.1038/gim.2017.101.
- Couce, M. L., L. Aldámiz-Echevarría, A. Baldellou, J. Blasco, M. A. Bueno, J. Dalmau, A. De La Vega, M. Del Toro, C. Díaz, R. Lama, E. Leao, M. Marrero, V. M. Navas, and G. Pintos. 2010. "Recommendations and management of type I hereditary or hepatorenal tyrosinemia." *Anales de Pediatría* no. 73 (5):279.e1-279.e4. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.03.005.
- De Laet, C., C. Dionisi-Vici, J. V. Leonard, P. McKiernan, G. Mitchell, L. Monti, H. O. De Baulny, G. Pintos-Morell, and U. Spiekertötter. 2013. "Recommendations for the management of tyrosinaemia type 1." *Orphanet Journal of Rare Diseases* no. 8 (1). doi: 10.1186/1750-1172-8-8.
- DIGEMID, Dirección General de Medicamentos Insumos y Drogas. Dec 2018. *Registro Sanitario de Productos Farmacéuticos* 2018Dec 2018]. Available from www.digemid.minsa.gob.pe/indexperudis.ASP.
- European Medicines Agency. 2015. Orfadin.
- Food and Drug Administration. 2018. *Orfadin (Nitisinone) Capsules* 2002 [cited Dec 2018 2018]. Available from https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2002/21-232_Orfadin.cfm.
- Genetic and Rare Diseases Information Center. *Tyrosinemia type 1* [cited December 28. Available from <https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/2658/tyrosinemia-type-1>.
- Gil Ortega, David. 2018. *Protocolos de diagnóstico y tratamiento de los errores congénitos del metabolismo*: Ergon.
- Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación. 2017. *Petitorio Farmacológico de EsSalud 2011*. edited by EsSalud.
- Kwon, Charles Y., and David B. Mount. 2008. "Chapter 14 - Hereditary Disorders of the Proximal Tubule." In *Molecular and Genetic Basis of Renal Disease*, edited by David B. Mount and Martin R. Pollak, 201-227. Philadelphia: W.B. Saunders.
- McKiernan, P. J. 2006. "Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1." *Drugs* no. 66 (6):743-50. doi: 10.2165/00003495-200666060-00002.
- Ministerio de Salud del Perú, Organización Panamericana de la Salud. 2012. *Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el sector salud* edited by Organización Panamericana de la Salud Ministerio de Salud del Perú.



National Cancer Institute. *NCI Dictionary of Cancer Terms* 2018. Available from <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/search?contains=true&q=nutrition>.

Rampini S, Vollmin JA, Bosshard HR, Muller M, and Curtius HC. 1974. "Aromatic acids in urine of healthy infants, persistent hyperphenylalaninemia, and phenylketonuria, before and after phenylalanine load." *Pediatr Res.* no. 8:704-709.

Scott, C. R. 2006. "The genetic tyrosinemias." *Am J Med Genet C Semin Med Genet* no. 142c (2):121-6. doi: 10.1002/ajmg.c.30092.

Singh, R. H., F. Rohr, D. Frazier, A. Cunningham, S. Mofidi, B. Ogata, P. L. Splett, K. Moseley, K. Huntington, P. B. Acosta, J. Vockley, and S. C. Van Calcar. 2014. "Recommendations for the nutrition management of phenylalanine hydroxylase deficiency." *Genet Med* no. 16 (2):121-31. doi: 10.1038/gim.2013.179.

Sniderman King L, Trahms C, and Scott CR. *Tyrosinemia Type I*. 2006. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1515/>.

U.S. National Library of Medicine. *Tyrosinemia* 2015 [cited Dec 2018]. Available from <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/tyrosinemia>.

van Spronsen, F. J., M. van Rijn, U. Meyer, and A. M. Das. 2017. "Dietary Considerations in Tyrosinemia Type I." *Adv Exp Med Biol* no. 959:197-204. doi: 10.1007/978-3-319-55780-9_18.



IX. ANEXOS

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir el esquema del suplemento nutricional libre de fenilalanina y tirosina, 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, o en el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016).

| | |
|--|--|
| Diagnóstico / condición de salud | Pacientes con diagnóstico de tirosinemia tipo I. |
| Grupo etario | Pacientes hasta los 17 años 11 meses de edad. |
| Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente. | 1 año |
| Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento. | <ul style="list-style-type: none"> • Alfa-fetoproteína elevada. • Transaminasas elevadas. • Perfil de coagulación alterado. • Presencia de hepatomegalia. • Signos de falla hepática y compromiso renal (Ej: síndrome de Fanconi). • Tamizaje neonatal positivo para tirosinemia tipo I. • Presencia de succinilacetona en orina*. • Cuantificación plasmáticas de fenilalanina y tirosina*. |
| Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de la solicitud del medicamento. | Tomografía hepática para descartar nódulos tumorales y/o hepatocarcinoma. |





Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016.

Evaluación trimestral:**

- Alfa-fetoproteína.
- Perfil hepático.
- Perfil de coagulación.
- Electrolitos séricos.
- Examen completo de orina.
- Evaluación nutricional para los menores de tres años de edad.

Evaluación semestral:**

- Evaluación ecográfica y/o tomográfica hepática.
- Evaluación neurológica a partir del diagnóstico.
- Evaluación oftalmológica a partir del diagnóstico.
- Evaluación del desarrollo psicomotor a partir de los seis meses de edad.
- Evaluación nutricional para los mayores de tres años de edad.

* Dado que estas pruebas no se realizan en el país, se dará un plazo de 6 meses para la confirmación diagnóstica; en ese sentido, de no confirmarse el diagnóstico se pasará a suspender la autorización de uso para dicho paciente.

** La evaluación debe incluir: talla para la edad, peso para la edad, e índice de masa corporal para la edad.

Nota: El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad de pediatría y de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutoria acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.





X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Tabla 1. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en PUBMED

| Búsqueda | Descriptores | Resultados |
|----------|-------------------------------------|------------|
| #1 | hypertyrosinemia[Title/Abstract] | 71 |
| #2 | tyrosinemia[Title/Abstract] | 901 |
| #3 | "Tyrosinemias"[Mesh] | 392 |
| #4 | #1 OR #2 OR #3 | 1,059 |
| #5 | type 1[Title/Abstract] | 159,943 |
| #6 | type I[Title/Abstract] | 122,078 |
| #7 | #4 OR #5 | 277,774 |
| #8 | #4 AND #7 | 460 |
| #9 | fumarylacetoacetase[Title/Abstract] | 70 |
| #10 | #6 OR #8 | 496 |
| #11 | "Dietary Supplements"[Mesh] | 66,159 |
| #12 | diet* | 631,587 |
| #13 | food | 1,074,542 |
| #14 | herbal | 68,006 |
| #15 | nutrit* | 537,244 |
| #16 | #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 1,715,431 |
| #17 | suplemen* | 309,334 |
| #18 | formul* | 291,666 |
| #19 | #17 OR #18 | 590,123 |
| #20 | #16 AND #19 | 181,437 |
| #21 | nutraceutica* | 6,779 |
| #22 | nutriceutica* | 224 |
| #23 | #11 OR #12 OR #20 OR #21 OR #22 | 707,544 |
| #24 | #10 AND #23 | 93 |





Tabla 2. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en EMBASE

| Búsqueda | Descriptor | Resultados |
|----------|--|------------|
| #1 | 'tyrosinemia':ti,ab | 1,393 |
| #2 | hypertyrosinemia:ti,ab | 114 |
| #3 | type AND 1:ti,ab | 1,166,455 |
| #4 | type AND i:ti,ab | 405,714 |
| #5 | #1 OR #2 | 1,453 |
| #6 | #3 OR #4 | 1,374,597 |
| #7 | #5 AND #6 | 759 |
| #8 | 'fumarylacetoacetase':ti,ab | 91 |
| #9 | #7 OR #8 | 812 |
| #10 | 'diet'/exp OR 'diet' | 718,380 |
| #11 | dietary | 337,967 |
| #12 | 'nutrition'/exp OR 'nutrition' | 2,404,728 |
| #13 | nutritional | 328,727 |
| #14 | 'food'/exp OR 'food' | 1,667,318 |
| #15 | 'herbal' | 69,313 |
| #16 | #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 | 3,060,738 |
| #17 | 'supplementation'/exp OR 'supplementation' | 287,467 |
| #18 | 'supplement' | 1,065,401 |
| #19 | 'supplements' | 89,423 |
| #20 | 'therapy'/exp OR 'therapy' | 11,023,564 |
| #21 | formula | 84,266 |
| #22 | formulae | 11,370 |
| #23 | #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 | 11,708,863 |
| #24 | #16 AND #23 | 1,150,466 |
| #25 | 'nutraceutical'/exp OR 'nutraceutical' | 7,492 |
| #26 | 'nutriceutical'/exp OR 'nutriceutical' | 3,819 |
| #27 | #10 OR #12 OR #24 OR #25 OR #26 | 2,698,681 |
| #28 | #9 AND #27 | 212 |



Tabla 3. Estrategia de Búsqueda Bibliográfica en the Cochrane Library

| Búsqueda | Descriptor | Resultados |
|----------|--|------------|
| #1 | Tyrosinemia type 1 in Title Abstract Keyword | 1 |
| #2 | Tyrosinemia type I in Title Abstract Keyword | 4 |
| #3 | Tyrosinemia in Title Abstract Keyword | 15 |
| #4 | Tyrosinaemia in Title Abstract Keyword | 3 |
| #5 | Hypertirosinemia in Title Abstract Keyword | 1 |
| #6 | hypertyrosinaemia in Title Abstract Keyword | 1 |
| #7 | #1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 | 17 |