



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° 38-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017
EFICACIA Y SEGURIDAD DEL USO DE L-ARGININA EN PACIENTES
CON DEFECTO DEL CICLO DE LA UREA.**

**SUBDIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y
OTRAS TECNOLOGÍAS SANITARIAS-SDEPFyOTS**

DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS

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

SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD

Agosto, 2017



IETSI
INSTITUTO
DE EVALUACIÓN
DE TECNOLOGÍAS
EN SALUD E
INVESTIGACIÓN

EQUIPO REDACTOR:

1. Fabián Alejandro Fiestas Saldarriaga - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
2. Maribel Marilú Castro Reyes - Sub Gerente, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
3. Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
4. Edward Mezones Holguin - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD.
5. María Claudia Picasso – Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías – IETSI-ESSALUD.
6. Marco Antonio Morales Acosta – Médico Pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.
7. Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez – Médico Pediatra, Endocrinóloga Pediatra y Genetista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins.



CONFLICTO DE INTERÉS

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

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI-EsSalud. Eficacia y seguridad de L-arginina en pacientes pediátricos con defectos del ciclo de la urea. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 38–SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017.

LISTA DE ABREVIATURAS

DCU	Defecto del ciclo de la urea
ARG	L-arginina
GPC	Guía de Práctica Clínica
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
NAGS	N-acetilglutamato sintentaza
CPS	Carbomoil fosfato sintestasa
OTC	Ornitina transcarbamilasa
ASS	Ácido argininosuccínico sintetaza
ASL	Ácido argininosuccínico liasa
ARGI	Arginasa



CONTENIDO

I.	RESUMEN EJECUTIVO	5
II.	INTRODUCCIÓN	7
A.	ANTECEDENTES	7
B.	ASPECTOS GENERALES	8
C.	TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS	11
III.	METODOLOGÍA	13
A.	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	13
B.	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	13
C.	CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	14
IV.	RESULTADOS	15
A.	FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA	15
B.	SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	16
C.	DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA	17
i.	Guías de Práctica Clínica	17
ii.	Estudios observacionales	19
V.	DISCUSIÓN	21
VI.	CONCLUSIONES	25
VII.	RECOMENDACIONES	27
VIII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28
	ANEXO N° 1: Condiciones de uso	30



I. RESUMEN EJECUTIVO

- La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia científica encontrada acerca del uso L-arginina (ARG) en pacientes con defectos del ciclo de la urea (DCU).
- Los DCU son desórdenes metabólicos caracterizados por la deficiencia de una de las seis enzimas que componen el ciclo de la urea: N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), Carbamoil fosfato sintetasa (CPS), Ornitina transcarbamilasa (OTC), Ácido argininosuccínico sintetasa (ASS), Ácido argininosuccínico liasa (ASL), y Arginasa (ARGI). Los DCU que afectan el inicio del ciclo de la urea (NAGS, CPS, OTC) están generalmente asociados con elevaciones marcadas de amonio, mientras que los DCU más distales (ASS, ASL, ARG) son menos propensos a desarrollar episodios de hiperamonemia.
- La ARG es un aminoácido considerado semi-esencial o condicionalmente esencial en los humanos. Además, es uno de los aminoácidos más versátiles metabólicamente, y es utilizado como precursor para la síntesis de urea, óxido nítrico, poliaminos, prolina, glutamato, creatina, y agmatina. Las fuentes principales de ARG son las proteínas dietarias, el recambio proteico, y la síntesis endógena de ARG.
- La evidencia encontrada que evalúa el uso de ARG en pacientes con DCU es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de dos guías de práctica clínica (GPC) y un estudio observacional.
- Las GPC incluidas recomiendan el uso de ARG intravenosa, en una concentración que varía de 250-400 mg/kg/día, dentro del protocolo de tratamiento de pacientes con DCU con niveles de amonio plasmático por encima de 100 $\mu\text{mol/L}$. En el caso del estudio observacional descrito, en los pacientes que recibieron suplementos de ARG vía oral, los resultados muestran una reducción significativa de los niveles de amonio en sangre, y una disminución considerable de la frecuencia de episodios de hiperamonemia. Así como un aumento en los niveles de L-arginina plasmática, y la talla. Sin embargo, se debe tener en cuenta que este estudio observacional tiene baja validez en relación a si los efectos observados de deben al uso de ARG.
- Finalmente, ante la escasez de evidencia científica sólida proveniente de ensayos clínicos aleatorizados y controlados que sustenten la eficacia y seguridad del uso de ARG en pacientes con DCU, se recurre a la opinión de especialistas en pediatría. Así, los expertos, en línea con lo observado en la escasa evidencia presentada en el presente dictamen, reportan que aquellos pacientes pediátricos que no reciban tratamiento van a presentar secuelas



neurológicas irreversibles ocasionadas por la intoxicación de amonio, además, deficiencia de L-arginina, la cual deriva en una inadecuada síntesis de proteínas, por ende, un inadecuado metabolismo muscular, regeneración celular, mala cicatrización, caída de cabello, entre otros. Asimismo, los especialistas mencionan que, si la hiperamonemia no es tratada a tiempo, esta puede derivar en coma y muerte.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de L-arginina en pacientes con desórdenes del ciclo de la urea, según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de dos años a partir de la fecha de publicación.
- Asimismo, se establece que el efecto del uso de ARG se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido en el tratamiento en EsSalud, por el tiempo autorizado para determinar su impacto. Con esta información se realizará una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica al terminar la vigencia del este dictamen.



II. INTRODUCCIÓN

A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de la eficiencia y seguridad del uso de L-arginina (ARG) en pacientes con defecto del ciclo de la urea (DCU). Se realiza esta evaluación a solicitud del Dr. Marco Antonio Morales Acosta, a través del Comité Farmacológico del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Asistencial Rebagliati. Así, en concordancia con la **Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016**, la Red Asistencial Rebagliati, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, la solicitud de uso fuera del petitorio del producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO:

Pregunta PICO enviada por red Rebagliati:

P	Neonatos y niños con defecto del ciclo de la urea, excepto el déficit de arginasa
I	Uso de L-L-arginina
C	No tiene
O	Evitar síntomas carenciales y falla del medro

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con el médico pediatra Marco Antonio Morales Acosta, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y la médica pediatra, endocrinóloga pediatra y genetista Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, además de los representantes del equipo evaluador del IETSI-ESSALUD. Estas reuniones permitieron la formulación de la pregunta PICO final, con la finalidad de poder satisfacer la necesidad del paciente que inspiró la solicitud, así como las necesidades de otros pacientes con la misma condición clínica. Por otro lado, dicha pregunta PICO también facilitará la búsqueda de la evidencia científica de manera sistemática y consistente. Esto permitirá que se disminuya el riesgo de sesgo de selección de estudios y publicaciones. Así, la versión final de la Pregunta PICO con la que se ha realizado la presente evaluación es la siguiente:



Pregunta PICO validada IETSI:

P	Pacientes pediátricos con diagnóstico de defectos del ciclo de la urea*
I	L-L-arginina en cápsulas
C	Mejor terapia de soporte
O	<ul style="list-style-type: none">• Amonio plasmático• L-arginina plasmática• Episodios de hiperamonemia• Medidas antropométricas: Peso y Talla• Albúmina y/o pre-albúmina

* Con excepción del defecto del ciclo de la urea caracterizado por la deficiencia de la enzima arginasa.

B. ASPECTOS GENERALES

El ciclo de la urea es el mecanismo principal para la eliminación de nitrógeno en el organismo, la única fuente de producción endógena de L-arginina, ornitina, y citrulina, y el principal mecanismo para el metabolismo de otros compuestos metabólicos nitrogenados tales como adenosina monofosfato (Ah Mew et al. 1993). La función principal del ciclo de la urea es remover el nitrógeno acumulado a causa del metabolismo de aminoácidos, con el objetivo de evitar la acumulación de amonio. El nitrógeno residual es producido cuando la ingesta de proteínas excede la cantidad de proteínas necesarias para las síntesis de proteínas endógenas, o cuando las reservas de proteínas endógenas son metabolizadas para obtener energía. El nitrógeno es convertido en amonio e ingresa al ciclo de la urea y, a través de diversas reacciones enzimáticas, se convierte en urea y es excretado a través de la orina. Cuando algunas de las enzimas presentes en el ciclo de la urea se encuentran deficientes se genera una deficiencia de algunos de los metabolitos producidos por el ciclo de la urea, incluyendo L-arginina y citrulina, y no es posible eliminar el amonio plasmático provocando hiperamonemia (*Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* - | Laurie E. Bernstein | Springer 2017).

Los defectos del ciclo de la urea (DCU) son desórdenes causados por la deficiencia de una de las seis enzimas que componen el ciclo de la urea: N-acetilglutamato sintetasa (NAGS), Carbamoil fosfato sintestasa (CPS), Ornitina transcarbamilasa (OTC), Ácido argininosuccínico sintetasa (ASS), Ácido argininosuccínico liasa (ASL), Arginasa (ARGI) (*Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* - | Laurie E. Bernstein | Springer 2017). Se calcula que la incidencia de esta patología es de 1:35,000 nacidos (M. L.



Summar et al. 2013). A continuación, se presentan las características principales de cada uno de los DCU:

Desorden	Enzima	Abreviación	Concentración de amonio	Concentración de citrulina	Concentración de L-arginina
Deficiencia de NAGS	N-acetilglutamato sintetasa	NAGS	Muy elevada	Ausente o baja	Ausente o baja
Deficiencia de CPS	Carbamoil fosfato sintetasa	CPS	Muy elevada	Ausente o baja	Ausente o baja
Deficiencia de OTC	Ornitina transcarbamilasa	OTC	Muy elevada	Ausente o baja	Ausente o baja
Deficiencia de ASS: citrulinemia 1	Ácido argininosuccínico sintetasa	ASS	Elevada	Elevada	Ausente o baja
Deficiencia de ASL: aciduria arginosuccinica	Ácido argininosuccínico liasa	ASL	Elevada	Elevada	Ausente o baja
Deficiencia de arginasa: argininemia	Arginasa	ARGI	Raramente elevada	Normal	Muy elevada

Tabla extraída de: (*Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* - | Laurie E. Bernstein | Springer 2017).

La hiperamonemia es la acumulación de amonio en sangre. El amonio es un compuesto neurotóxico que produce una disrupción tóxica del sistema nervioso central, el cual tiene un efecto irreversible en los pacientes (Kleppe, Mian, and Lee 2003). Los efectos agudos de la hiperamonemia incluyen una ingesta alimentaria pobre, vómitos, letargia, y puede progresar rápidamente en coma y muerte (Kleppe, Mian, and Lee 2003). Los efectos crónicos de la elevación leve de amonio en sangre no están bien estudiados, pero parecen ser una causa de la disfunción neurológica que se presenta en pacientes pediátricos con DCU. Los DCU que afectan el inicio del ciclo de la urea (NAGS, CPS, OTC), están generalmente asociados con elevaciones marcadas de amonio, mientras que los DCU más distales (ASS, ASL, ARG1) son menos propensos a desarrollar episodios de hiperamonemia (M. L. Summar et al. 2008)(*Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* - | Laurie E. Bernstein | Springer 2017).

Los DCU pueden aparecer a cualquier edad. Generalmente, un paciente neonato con DCU va a presentar una progresión rápida de los síntomas de hiperamonemia. Los síntomas principales en la población de neonatos incluyen retraso del crecimiento, vómitos repetitivos, disfunción hepática, convulsiones, retraso en el desarrollo (Gallagher et al. 2014) (Ah Mew et al. 1993). Cuando la enfermedad aparece en la población de infantes o adultos, la progresión de los síntomas es menos agresiva.

El diagnóstico de los DCU en un individuo sintomático se basa en datos clínicos, bioquímicos, y genéticos moleculares. El análisis bioquímico está compuesto principalmente por la concentración de amonio plasmático y la cuantificación de aminoácidos plasmáticos (Ah Mew et al. 1993). El diagnóstico también se puede realizar mediante el tamizaje neonatal en los recién nacidos. El tamizaje neonatal identifica



niveles elevados de metabolitos en sangre, por lo que se puede sospechar de la presencia de ASS y ASL debido a niveles elevados de citrulina plasmática, o la deficiencia de arginasa por niveles elevados de ARG en sangre (M. L. Summar et al. 2013; Ah Mew et al. 1993). No obstante, se debe tener en cuenta que no todos pueden ser diagnosticados a través del tamizaje neonatal, como es el caso de la deficiencia de OTC, el DCU más común (Ah Mew et al. 1993).

El tratamiento de los DCU en general tiene como objetivo disminuir los niveles de amonio en sangre y regular los niveles de los metabolitos dentro del ciclo de la urea. El tratamiento generalmente es diverso e incluye el uso de quelantes de nitrógeno, y un tratamiento dietético, y varía de acuerdo al tipo de DCU y la severidad de la enfermedad. Los quelantes de nitrógeno tienen el objetivo de secuestrar el nitrógeno y eliminarlo a través de la orina. En cuanto al tratamiento dietético, este tiene como objetivo prevenir la acumulación de amonio, normalizar los niveles de aminoácidos en plasma, y promover un crecimiento y desarrollo normal en los pacientes pediátricos. Además, se caracteriza por aportar un bajo contenido proteico, proveer suficiente energía para evitar el catabolismo, e incluir suplementos nutricionales (M. Summar and Tuchman 2001)(Singh et al. 2005)(Adam et al. 2013). Para lograr un tratamiento nutricional efectivo, muchas veces es necesario el uso de suplementos nutricionales, entre ellos la ARG.



En pacientes con defectos del ciclo de la urea (DCU), la ARG es considerado un aminoácido esencial, con excepción del defecto provocado por la deficiencia de la enzima arginasa, por lo cual, la L-arginina cumple un rol fundamental en el tratamiento de estas enfermedades. La suplementación de ARG tiene como objetivo restaurar el proceso de eliminación de amonio. El mecanismo por el cual la ARG ayuda a eliminar el amonio se basa en que una mol de ARG es capaz de eliminar diversas cantidades de moles de nitrógeno del organismo. Asimismo, la suplementación de ARG genera mayores niveles de ornitina y citrulina, que son excretados por la orina y que también representan una eliminación significativa de nitrógeno. Adicionalmente, la suplementación de ARG normaliza los niveles de diferentes metabolitos incluyendo óxido nítrico y creatina. Finalmente, la suplementación de ARG también mejora el proceso de síntesis de proteínas endógenas.

Así, el presente documento tiene como objetivo evaluar la evidencia respecto a la eficacia y seguridad de ARG en pacientes pediátricos con DCU.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS

La L-arginina (ARG) es un aminoácido considerado semi-esencial o condicionalmente esencial en los humanos. Además, es uno de los aminoácidos más versátiles metabólicamente, y es utilizado como precursor para la síntesis de urea, óxido nítrico, poliaminos, prolina, glutamato, creatina, y agmatina (Morris 2006). Las fuentes principales de ARG son las proteínas dietarias, el recambio proteico, y la síntesis endógena de ARG (Coman, Yaplito-Lee, and Boneh 2008).

En el organismo, la mayor parte de la ARG es sintetizada en la región entre el intestino delgado y el riñón. La cantidad de ARG endógena sintetizada es suficiente para cumplir con las funciones del organismo, razón por la cual la ARG no es un aminoácido esencial para la población adulta (Morris 2006). Sin embargo, la síntesis endógena de ARG no es suficiente para cubrir las necesidades en prematuros y neonatos e infantes en crecimiento, particularmente en aquellos en condiciones de estrés e infección (Coman, Yaplito-Lee, and Boneh 2008), ni en adultos con estrés catabólico y/o disfunción del intestino delgado o riñón. Debido a ello, la ARG es considerado un aminoácido semi-esencial o condicionalmente esencial, como en pacientes con DCU. (Morris 2006)(Flynn et al. 2002). Las concentraciones normales de ARG en plasma varían de acuerdo a la edad de los individuos y el catabolismo del aminoácido.

La ARG se sintetiza en diversos órganos, principalmente en el hígado, como metabolito secundario del ciclo de la urea. La ARG es un aminoácido muy versátil que se puede convertir metabólicamente en otros aminoácidos incluyendo prolina y glutamato. La degradación de este aminoácido también se lleva a cabo en el ciclo de la urea a través de la enzima arginasa. La degradación de la ARG permite la formación de urea, compuesto por el cual se elimina el nitrógeno del organismo (Flynn et al. 2002). Además de participar en la síntesis de la urea, la ARG cumple con diversas funciones en el organismo. Algunas de ellas incluyen su uso como precursor de síntesis de diferentes proteínas, óxido nítrico, creatina, ornitina, poliaminas, agmatina y citrulina, este último siendo el principal precursor del ciclo de la urea (Coman, Yaplito-Lee, and Boneh 2008)(Flynn et al. 2002)(Morris 2007). La limitada disponibilidad de ARG tiene varias repercusiones en el cuerpo, entre ellas la posibilidad de afectar selectivamente la expresión de ciertos genes, la mayoría de los cuales están involucrados en algún aspecto del metabolismo de la ARG, como en la producción de las siguientes cuatro enzimas: L-arginina decarboxilasa, L-arginina-glicina aminotrasferasa, Arginasa y Óxido nítrico sintetasa (Morris 2006)(Coman, Yaplito-Lee, and Boneh 2008).

La ARG tiene diversas presentaciones y puede ser utilizada en forma de cápsulas o como inyección intravenosa, como clorhidrato de L-arginina, para el tratamiento de diferentes enfermedades en el organismo. La dosis de suplementación de ARG utilizada en el tratamiento de DCU es dependiente de la edad de los pacientes y de la deficiencia



enzimática. Las dosis utilizadas en diferentes estudios varían entre 100-700 mg/kg de peso/día (Coman, Yaplito-Lee, and Boneh 2008).

El uso de la L-arginina está autorizado por la FDA como inyección de clorhidrato de L-arginina. Su uso está indicado como un estimulante para la liberación de la hormona de crecimiento. Además, puede ser utilizado para el diagnóstico de diversas condiciones incluyendo enanismo pituitario, acromegalia, gigantismo, entre otros ("Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products" 2017). Si bien, en las fichas técnicas de FDA y EMA no se encuentra indicación para el diagnóstico de DCU, si está considerado un suplemento nutricional, motivo de su uso en esta patología.

El precio de la ARG 500mg (60 cápsulas) en el mercado peruano oscila en los S/.65.00 soles. En base a estos datos, el costo diario del tratamiento sería de S/.7.60 soles, lo que representa un costo mensual de S/.227.50 soles, y un costo anual de S/.2730.00 soles.

El producto farmacéutico L-arginina capsula de 500 mg cuenta con cuatro registros sanitarios de DIGEMID vigentes (DE1049, DE1055, DE2349, DE0985), que autorizan la venta de este fármaco en el Perú, según consulta realizada en PERUDIS (Fecha: 01/09/2017).



IV. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en relación a la eficacia y seguridad del uso de la L-arginina (ARG) en pacientes pediátricos con defectos del ciclo de la urea (DCU). Se dio preferencia a guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos aleatorizados. Asimismo, se consideró extraer información con una estrategia de “bola de nieve” mediante la revisión de las referencias bibliográficas de las guías de práctica clínica, revisiones sistemáticas, estudios primarios, estudios descriptivos y revisiones narrativas encontradas, relevantes a la pregunta PICO a evaluar.

La búsqueda de la literatura se realizó en las bases de datos The National Library of Medicine (Pubmed), The Web of Science, y Cochrane Library. Asimismo, se buscó información en los metabuscadores Epistemonikos, y Translating Research into Practice (TRIPDATABASE). Específicamente, la búsqueda de guías de prácticas clínicas se realizó en las páginas de internet de la National Institute for Health and Care Excellence (NICE); y The National Guideline of Clearinghouse (NGC), el repositorio creado por la Agencia para la Investigación en Salud y Calidad (AHRQ). Finalmente, se hizo una búsqueda en la página de registro de ensayos clínicos www.clinicaltrials.gov, para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.



B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda en las bases de datos consultadas se utilizaron términos MeSH y lenguaje libre.

Términos MeSH¹:

- Urea cycle disorders

Lenguaje libre:

- Urea cycle disorder
- Arginine
- Supplement
- Hyperammonemia

¹ MeSH: Medical Subject Headings

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

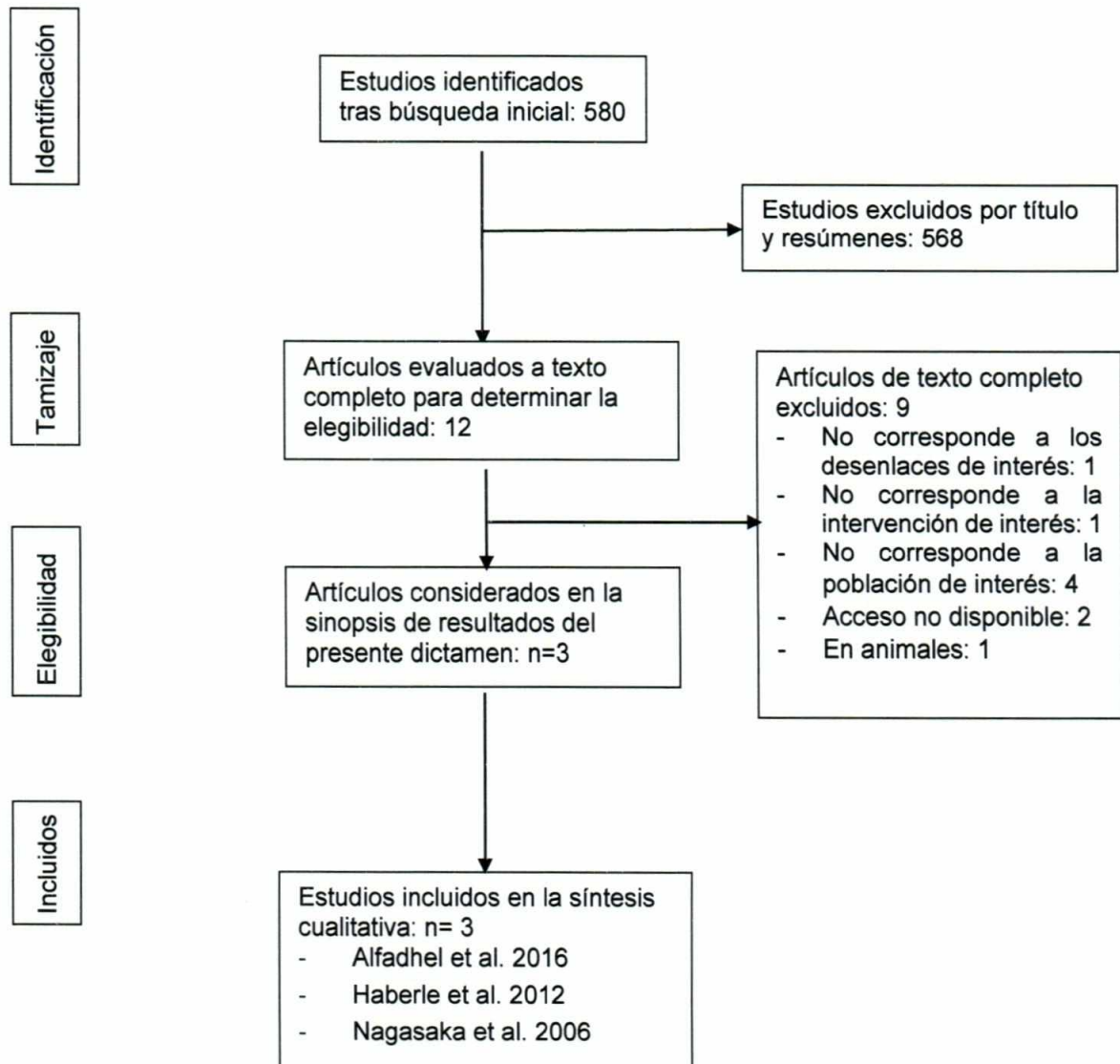
Se consideraron los estudios que evaluaron específicamente el uso de L-arginina para el tratamiento de DCU. Con respecto al diseño del estudio, se consideraron guías de práctica clínica de mejor calidad metodológica disponible, revisiones sistemáticas con o sin meta-análisis y ensayos clínicos fase III. Se incluyeron, además, todos los ensayos clínicos aleatorizados de fase III que no fueron evaluados en las revisiones sistemáticas seleccionadas. Se consideraron también estudios observacionales que responden a la pregunta PICO establecida.



V. RESULTADOS

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de la L-arginina (ARG) en pacientes pediátricos con defecto del ciclo de la urea (DCU).

A. FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFÍA



En resumen, luego de revisar un total de 580 referencias resultados de la búsqueda bibliográfica, logramos filtrar 12 estudios relevantes para nuestra pregunta PICO de interés. Luego, tres referencias fueron finalmente seleccionadas para ser analizadas, ya que responden a nuestra pregunta PICO en evaluación.

B. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica hasta la actualidad para el sustento del uso de L-arginina en pacientes pediátricos con defecto del ciclo de la urea. Se presenta la evidencia disponible según el tipo de publicación priorizada en los criterios de inclusión (Guías Práctica Clínica, Revisiones sistemáticas con/sin meta-análisis, ensayos clínicos, ensayos clínicos no publicados, estudios observacionales).

Guías de Práctica Clínica:

- Alfadhel 2016. Guidelines for acute hyperammonemia in the Middle East region
- Haberle 2012. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders

Revisiones sistemáticas con/sin meta-análisis:

La búsqueda no identificó revisiones sistemáticas con/sin meta-análisis relevantes a la pregunta PICO en evaluación.

Ensayos clínicos:

La búsqueda no identificó ensayos clínicos relevantes a la pregunta PICO en evaluación.

Ensayos Clínicos no publicados:

La búsqueda no identificó ensayos clínicos no publicados que respondan a la pregunta PICO de interés.

Estudios observacionales:

Nagasaka 2006. Effects of arginine treatment on nutrition, growth and urea cycle function in seven Japanese boys with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency.



C. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. Guías de Práctica Clínica

Haberle 2012. “Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders”

Esta Guía de Práctica Clínica (GPC) establece recomendaciones para el manejo de desórdenes del ciclo de la urea. La metodología empleada para la búsqueda y recolección de evidencia de la guía sigue la metodología SIGN. Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura publicada hasta el año 2011 en Medline, Embase, the Cochrane Library, MedLink, y Orphanet. La búsqueda también se realizó en páginas web de sociedades y grupos de pacientes con errores innatos. Los estudios seleccionados fueron evaluados por mínimo dos evaluadores antes de ser considerados como evidencia científica de la presente guía. Las recomendaciones establecidas por la guía fueron clasificadas según nivel de evidencia (1++², 1+³, 1-⁴, 2++⁵, 2+⁶, 2-⁷, 3⁸, 4⁹) utilizando la metodología SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) (“Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)” 2017). Además, se establecieron grados de recomendación según los niveles de evidencia (A¹⁰, B¹¹, C¹², D¹³).

La guía recomienda el uso de L-arginina en pacientes con defecto del ciclo de la urea (DCU) que presentan hiperamonemia. El uso de L-arginina se hace mención que en los pacientes adultos con niveles de amonio mayores a 100µmol/L, y neonatos con niveles mayores a 150µmol/L. En pacientes que no han sido diagnosticados con DCU, se

² Meta-análisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de alta calidad de ensayos clínicos con muy poco riesgo de sesgo.

³ Meta-análisis bien realizados, revisión sistemática de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con bajo riesgo de sesgo.

⁴ Meta-análisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.

⁵ Revisión sistemática de alta calidad de estudios de cohortes o casos y controles; Cohorte o caso y estudios de control con muy bajo riesgo de sesgo y alta probabilidad de establecer una relación causal.

⁶ Estudios bien realizados de cohorte o de casos y controles con bajo riesgo de sesgo y probabilidad moderada de establecer una relación causal.

⁷ Estudios de cohortes o casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.

⁸ Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.

⁹ Opinión de expertos.

¹⁰ Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1 ++ y directamente aplicable a la población objetivo de la guía, o un volumen de evidencia científica que incluya estudios clasificados como 1+ y que sean altamente consistentes entre sí.

¹¹ Un conjunto de pruebas científicas que comprenden estudios clasificados como 2 ++, directamente aplicables a la población objetivo de la directriz y altamente coherentes entre sí, o pruebas científicas extrapoladas a partir de estudios clasificados como 1 ++ o 1+.

¹² Un conjunto de pruebas científicas que comprenden estudios clasificados como 2+, directamente aplicables a la población objetivo de la guía y altamente coherentes entre sí, o evidencia científica extrapolada a partir de estudios clasificados como 2 ++.

¹³ Pruebas científicas de nivel 3 o 4, o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+.



recomienda iniciar el tratamiento con L-arginina y quelantes de nitrógeno. En el caso de los pacientes diagnosticados con DCU, se debe continuar el tratamiento con L-arginina, quelantes de nitrógeno, y se puede adicionar L-citrulina. El grado de recomendación es C-D. La guía también recomienda la administración de quelantes de nitrógeno, L-arginina y L-citrulina para tratar la descompensación por hiperamonemia aguda. El grado de esta recomendación es C. Finalmente, la guía recomienda monitorear los niveles de L-arginina plasmática en todos los pacientes con DCU, y suplementarlos con L-arginina o L-citrulina, con excepción de aquellos pacientes con deficiencia de la enzima arginasa. El grado de recomendación es C.

Se debe mencionar que, aunque la guía gradúa la evidencia, no referencia los estudios utilizados para la elaboración de las recomendaciones, por lo que se desconoce de qué estudios proviene la información. Si bien se hace mención a la concentración de L-arginina que se debe utilizar en adultos y neonatos, las recomendaciones no incluyen las poblaciones a las cuales van dirigidas, por lo que se pone en duda la posibilidad de aplicarlas en la población infantil, que representa la población de la pregunta PICO en evaluación. De igual manera, los autores no hacen referencia al método de administración de la L-arginina, por lo que no se sabe si es que las recomendaciones pueden ser aplicadas para el uso de L-arginina vía oral. En cuanto a la calidad metodológica de la GPC, los autores mencionan que esta fue elaborada empleando la metodología SIGN ("Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)" 2017), no obstante, no se describe el proceso de selección y extracción de datos y se desconocen los estudios utilizados para la elaboración de recomendaciones. Por lo tanto, debido a que se desconoce la metodología y las referencias empleadas para la elaboración de las recomendaciones, y a que no se especifica si es que estas pueden ser utilizadas en la población infantil; estas recomendaciones se deberían tomar en consideración con precaución.

Alfadhel 2016. "Guidelines for acute hyperammonemia in the Middle East region"

La presente GPC fue elaborada en base a la guía de Haberle et al. descrita anteriormente (Haberle et al.). Adicionalmente, con la finalidad de actualizarla, los autores de la guía realizaron una búsqueda en las bases de datos de Pumbed y Embase con el objetivo de incluir todos los estudios publicados durante los años 2011 y 2014, que no fueron incluidos en la guía previa. Los autores de la guía formaban parte del grupo científico del medio oriente de hiperamonemia y desórdenes del ciclo de la urea. Para la elaboración de las guías se llevaron a cabo conferencias, reuniones, e intercambios de correos electrónicos entre los científicos que conformaban este grupo. Adicionalmente, el proceso de elaboración de la guía empleó la metodología GRADE ("GRADE Home" 2017) para clasificar la evidencia presentada en niveles de evidencia y grados de recomendación.



La guía establece que los fármacos para ser utilizados para el tratamiento de hiperamonemia en pacientes con DCU incluyen quelantes de nitrógeno, vehículos que reducen los niveles de nitrógeno en sangre. Adicionalmente, se hace referencia a el uso de L-arginina debido a que puede contribuir al funcionamiento del ciclo de la urea en el caso de que este aminoácido se encuentre deficiente dentro del ciclo. Ambas declaraciones no han sido clasificadas según nivel de evidencia ni grado de recomendación. Adicionalmente, en el protocolo que presenta la guía para el manejo agudo de hiperamonemia según los niveles de amonio, se establece el uso de quelantes de nitrógenos, incluyendo L-arginina. Además, el uso de L-arginina se establece cuando los niveles de amonio se encuentran por encima de 150 $\mu\text{mol/L}$. La dosis propuesta es de 250-300 mg/kg/día y la administración es vía intravenosa. Estas últimas declaraciones tampoco se encuentran clasificadas con nivel de evidencia ni grados de recomendación.

Es importante mencionar que se desconoce si es que la evidencia presentada por la GPC responde directamente a la pregunta PICO en investigación debido a que no se menciona si es que estas recomendaciones pueden ser dirigidas hacia la población infantil. Además, la guía recomienda el uso de L-arginina intravenosa, mientras que en la intervención de la pregunta PICO se establece el uso de L-arginina en cápsulas vía oral. También es importante resaltar que las recomendaciones no han sido clasificadas con grado de recomendación, ni nivel de evidencia y, además, no se referencian los estudios utilizados para la elaboración de la recomendación. En cuanto a la calidad metodológica de la guía, los autores mencionan en grandes rasgos la metodología empleada para la elaboración de la guía, pero se desconocen los pasos llevados para la selección y extracción de la información, y para la elaboración de las recomendaciones. Por lo tanto, debido a que se desconoce la metodología empleada, el grado de recomendación y el nivel de evidencia de las declaraciones sobre el uso de ARG, y los estudios utilizados para la elaboración de éstas declaraciones, se debería tomar en cuenta con precaución lo establecido por la presente guía.

ii. Estudios observacionales

Nagasaka 2006. "Effects of arginine treatment on nutrition, growth and urea cycle function in seven Japanese boys with late-onset ornithine transcarbamylase deficiency."

El presente estudio es un estudio observacional que tiene como objetivo investigar el efecto de la L-arginina en la nutrición, crecimiento y función del ciclo de la urea en siete niños con una aparición tardía del DCU caracterizado por la deficiencia de la enzima ornitina transcarbamilasa. Los niños incluidos en el estudio tenían una edad entre tres y cinco años y desarrollaron los primeros signos de hiperamonemia entre el primer mes y los ocho meses de edad. Luego de ser diagnosticados, iniciaron una dieta baja en



proteínas en conjunto con la terapia farmacológica conformada por benzoato de sodio y ARG. En el estudio, la ARG fue administrada de manera oral en una dosis de 55-70 mg/kg tres veces al día, en conjunto con benzoato de sodio y fenilacetato. Los desenlaces medidos relacionados con los desenlaces de la pregunta PICO en evaluación incluyen peso, talla, niveles de L-arginina en sangre, niveles de amonio en sangre, y pre-albúmina. Los resultados fueron comparados con 17 niños en buen estado de salud con una edad entre cuatro y seis años, los cuales al no tener DCU o no estar en riesgo de tener niveles anormales de L-arginina no son los controles adecuados para la población de estudio, por lo que estos solo deben de ser utilizados como valores referenciales de los indicadores evaluados.

Así, por lo explicado anteriormente, en el presente documento solo se describirán los resultados de los siete niños con DCU antes y después de la suplementación de L-arginina. Los resultados del estudio muestran una mejoría considerable en los niveles de ARG sérica en los pacientes con DCU. Antes de iniciar el tratamiento, los niveles de ARG en pacientes con DCU se encontraban muy por debajo de los valores normales. Luego de 3 meses, 6 meses, 12 meses, y 18 meses de haber iniciado la administración oral del aminoácido, los niveles de ARG aumentaron considerablemente. En el caso de los niveles de amonio plasmático, los resultados muestran que la administración de ARG disminuyó significativamente la concentración de amonio plasmático en los siete pacientes con DCU. De igual manera, la frecuencia de episodios de hiperamonemia en los pacientes con DCU disminuyó considerablemente desde el inicio hasta los 18 meses luego de haber iniciado el tratamiento. Adicionalmente, los resultados de la variable pre-albúmina no reportaron cambios significativos con la administración de L-arginina. Finalmente, respecto a las medidas antropométricas de peso y talla, se observó un aumento en la media de la talla de los pacientes con DCU, no obstante, el peso se mantuvo constante.

Se debe tener en cuenta que la intervención del estudio no está compuesta únicamente por ARG, sino que los pacientes también recibían benzoato de sodio y fenilacetato como medida terapéutica. Debido a ello, no se pueden atribuir los resultados de este estudio directamente al efecto de la ARG en los pacientes. Además, es importante mencionar que el presente estudio es observacional, el cual cuenta con limitaciones metodológicas severas, características de este diseño de estudio. Asimismo, los resultados de los desenlaces de peso, talla, y frecuencia de episodios de hiperamonemia fueron reportados únicamente en gráficos, por lo que se desconocen los valores exactos. Adicionalmente, el tamaño de muestra del estudio es pequeño; sin embargo, debido a que es una patología con muy baja prevalencia, realizar estudios con un tamaño de muestra mayor supondría un desafío. Por lo mencionado previamente, a pesar de que este estudio sea de baja calidad metodológica, no se han identificado otros estudios que evalúen el efecto de la ARG en esta población. No obstante, es necesario tener cautela con los resultados obtenidos, pues estos no pueden ser atribuidos directamente a la suplementación de ARG en pacientes con DCU.

VI. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a la fecha (agosto 2017) con respecto al uso de L-arginina (ARG) en pacientes pediátricos con defectos del ciclo de la urea (DCU). Así, la evidencia considerada para el presente dictamen incluye dos guías de práctica clínica (GPC) (Häberle et al. 2012)(Alfadhel et al. 2016a) y un estudio observacional (Nagasaka et al. 2006), que presenta el caso de siete pacientes pediátricos con DCU que recibieron el tratamiento con L-arginina. No se encontraron guías de revisiones sistemáticas con/sin meta-análisis ni ensayos clínicos que respondan directamente a la pregunta PICO en investigación.

La evidencia científica incluida en el dictamen muestra que la suplementación de ARG es utilizada con el objetivo de aumentar los niveles plasmáticos de ARG y reducir los niveles de amonio en pacientes con DCU. Ambas GPC (Häberle et al. 2012)(Alfadhel et al. 2016a) recomiendan el uso de ARG intravenosa, en una concentración que varía de 250-400 mg/kg/día, dentro del protocolo de tratamiento de pacientes con DCU con niveles de amonio plasmático por encima de 100 $\mu\text{mol/L}$. En el caso del estudio observacional descrito, los resultados muestran una reducción significativa de los niveles de amonio en sangre y de la frecuencia de episodios de hiperamonemia, y un aumento en los niveles de L-arginina en los pacientes que recibieron suplementos de ARG vía oral. Además, los autores reportaron una mejoría de la talla de los pacientes suplementados con ARG. Sin embargo, hay que tener en cuenta que el estudio observacional identificado posee baja validez para poder establecer causalidad, en relación a que el efecto observado de disminución de niveles de amonio en pacientes con DCU efectivamente se deba al uso de L-arginina. Adicionalmente, las GPC son de baja calidad metodológica, por lo que sus recomendaciones deben ser tomadas con cautela.

Se debe mencionar también, que las GPC descritas recomiendan el uso de la ARG vía intravenosa para el tratamiento de los DCU. Esto no coincide con la intervención de la pregunta PICO en evaluación del presente dictamen, ya que esta establece el uso de la ARG en tabletas vía oral. No obstante, existe una explicación para esto ya que la ARG intravenosa se recomienda en situación de emergencia cuando los pacientes se encuentran con niveles elevados de hiperamonemia, mientras que la ARG vía oral se recomienda en los pacientes con DCU, con el objetivo de prevenir la deficiencia de ARG plasmático y contribuir con la eliminación de amonio en el ciclo de la urea. Aun así, las recomendaciones de las GPC descritas en el presente dictamen no representan evidencia directa para responder a la pregunta PICO en evaluación.

Además, se debe mencionar que la población del estudio observacional descrito en el presente dictamen se basa únicamente en pacientes con DCU caracterizados por la deficiencia de la enzima ornitina transcarbamilasa. Así, el presente dictamen no incluye evidencia para otros tipos de DCU (i.e., deficiencias en otras enzimas del ciclo de la



urea), los cuales difieren en su fisiopatología. No obstante, es importante mencionar que el efecto de la suplementación de ARG radica principalmente en el proceso de eliminación de amonio y la restitución de los niveles de ARG en sangre, sin importar cuál ha sido la enzima afectada dentro del ciclo de la urea. Por lo expuesto, según lo conversado con los especialistas y por plausibilidad biológica, se cree posible extrapolar los resultados encontrados en este estudio en los pacientes diagnosticados con otros tipos de DCU.

Adicionalmente, si bien en el estudio de Nagasaka et al. la ARG ha mostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de los DCU, es importante tener en cuenta que en los estudios encontrados y en la práctica clínica el tratamiento de los DCU está conformado por la combinación de varios fármacos, incluyendo los quelantes de nitrógeno. Debido a ello, no es posible atribuir los resultados de los estudios a los efectos de la ARG de manera individual, por lo que estos deben ser tomados con precaución para la toma de decisiones sobre la mejor estrategia terapéutica a utilizar.

Como se ha mencionado a lo largo del dictamen, la ARG se utiliza en los DCU con los objetivos principales de disminuir los niveles de amonio en sangre y contraponer la deficiencia de ARG plasmática. Es importante mencionar que, si existen terapias alternativas para la eliminación de amonio a través de la orina en pacientes con DCU, como el uso de fármacos quelantes de nitrógeno, no existen terapias alternativas para tratar la deficiencia de L-arginina en estos pacientes. Es por esto que la suplementación de este aminoácido es necesaria. En el caso de que los pacientes con DCU no reciban ARG, la síntesis de proteínas, la producción de óxido nítrico, y otras vías metabólicas dependientes de la ARG se verían afectadas. Por esta razón, la suplementación de ARG es vital para el tratamiento de pacientes con DCU. Adicionalmente, es importante mencionar que la suplementación de L-arginina debe ser acompañada por una dieta compuesta por aminoácidos esenciales, ya que estos son poco amoniogénicos y van a disminuir el riesgo de degeneración del estado nutricional en pacientes con DCU.

Respecto a la calidad metodológica de los estudios descritos en el presente dictamen, se debe mencionar que presentan ciertas limitaciones metodológicas que deben ser mencionadas. En el caso de las GPC incluidas en el presente dictamen, la mayor parte de sus recomendaciones no se encuentran referenciadas, y las pocas referencias incluidas son estudios de baja calidad metodológica, como estudios observacionales en pacientes con DCU. Asimismo, en el estudio observacional de Nagasaka et al. incluido en el dictamen solo se ha analizado valores pre y post uso de ARG en pocos pacientes (n=7). Adicionalmente, este tipo de estudio carece de características tales como un grupo control, cegamiento, y falta de estandarización de la dosis usada, por lo cual, no es posible tener confianza de que los resultados observados en relación a la disminución de amonio plasmático se deban al uso de ARG. No obstante, la evidencia científica descrita en el presente dictamen es la mejor evidencia disponible debido a que no se han encontrado estudios de mejor calidad metodológica que evalúen el efecto de la ARG



en pacientes pediátricos con DCU. Esto se debe principalmente a que, debido a la baja prevalencia de los DCU, no es posible realizar estudios con otros diseños de mejor calidad metodológica y que incluyan un mayor tamaño de muestra. Finalmente, los resultados de los estudios descritos cuentan con plausibilidad biológica ya que se asocian a los mecanismos de acción de la ARG en el proceso de eliminación de amonio y demás procesos fisiológicos.

Debido a que la evidencia científica encontrada sobre el uso de la ARG en pacientes pediátricos con DCU es escasa y no permite formular conclusiones sobre cuál es el mejor tratamiento a emplear, se considera pertinente acudir a la opinión de médicos especialistas en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la Dra. Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez y el Dr. Marco Antonio Morales Acosta. Los especialistas reportan que los pacientes pediátricos que no reciban tratamiento van a presentar secuelas neurológicas irreversibles ocasionadas por la intoxicación de amonio, además, deficiencia de L-arginina, la cual deriva en una inadecuada síntesis de óxido nítrico y proteínas, por ende, un inadecuado metabolismo muscular, regeneración celular, problemas cardiovasculares, mala cicatrización, caída de cabello, entre otros. Asimismo, los especialistas mencionan que, si la hiperamonemia no es tratada a tiempo, esta puede derivar en coma y muerte. Cabe mencionar que los resultados de los estudios descritos en el presente dictamen van en línea con lo mencionado por los médicos especialistas en pediatría.



Así, en línea con lo observado en la escasa evidencia con respecto al uso de ARG, los especialistas atribuyen un alto impacto al uso de este aminoácido en el tratamiento de los DCU. Los expertos estiman que el número de casos nuevos de pacientes con DCU es de uno a dos por año. En el escenario de que los pacientes con DCU si reciban L-arginina, el costo anual de la suplementación de ARG por paciente sería de S/. 2,730.00 soles. A criterio de los clínicos, estos pacientes deben ser suplementados diariamente con ARG de por vida. En el Perú, la expectativa de vida de pacientes con DCU es de aproximadamente 13 años; no obstante, en países desarrollados, estos pacientes alcanzan la adultez. Utilizando los estimados nacionales, la suplementación de ARG supondría un costo total de S/. 35,490.00 soles por paciente. En el escenario de que los pacientes con DCU no reciban un tratamiento completo con ARG, se espera una frecuencia de dos hospitalizaciones por año, según los especialistas, generalmente ocasionadas por crisis de hiperamonemia. Cada una de estas hospitalizaciones tiene una duración promedio de 10 a 15 días. No obstante, en el caso de los pacientes que, si llevan un tratamiento completo, las hospitalizaciones son infrecuentes, ya que estos pacientes cuentan con niveles de amonio y aminoácidos controlados, y es raro que presenten crisis de hiperamonemia. Así, los pacientes con DCU que no reciben ARG significarían un costo de aproximadamente 20-30 días de hospitalización, el cual se estima es mayor al costo del suplemento de ARG per se. Además, cabe resaltar que las hospitalizaciones y el manejo de los pacientes con DCU se llevan a cabo en hospitales

del Nivel II-III, por lo que el costo de hospitalización es aún mayor, ya que se utilizan diversas pruebas y exámenes de laboratorio para poder controlar y tratar al paciente.

Debido a lo expuesto, y dado a que la población pediátrica es una población vulnerable que requiere de un adecuado tratamiento nutricional y farmacológico que permita un desarrollo físico y cognitivo óptimo durante la etapa crítica de la infancia, la ARG supondría una alternativa válida para el tratamiento de pacientes pediátricos con DCU.



VII. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el uso de la L-L-arginina (ARG) en pacientes pediátricos con defectos del ciclo de la urea (DCU). La evidencia encontrada que evalúa el uso de ARG en pacientes pediátricos con DCU es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de un estudio observacional y dos guías de práctica clínica.
- El estudio observacional muestra que la suplementación de ARG en pacientes con DCU mejora los indicadores de amonio plasmático, ARG plasmática, episodios de hiperamonemia, y peso. Las GPC recomiendan el uso de ARG intravenosa cuando los niveles de amonio se encuentran por encima de 100 $\mu\text{mol/L}$ o 150 $\mu\text{mol/L}$. La calidad de evidencia de los estudios incluidos es baja.
- Los estudios incluidos presentan ciertas limitaciones metodológicas. En el caso de las GPC incluidas en el presente dictamen, la mayor parte de sus recomendaciones no se encuentran referenciadas, y las pocas referencias incluidas son estudios de baja calidad metodológica. Asimismo, se incluyen dentro del análisis descriptivo a un estudio observacional. No obstante, se considera que la evidencia científica descrita en el presente dictamen es la mejor evidencia disponible debido a que no se han encontrado estudios de mejor calidad metodológica que evalúen el efecto de la ARG en pacientes pediátricos con DCU. Cabe mencionar que los resultados de los estudios descritos en el presente dictamen van en línea con lo mencionado por los médicos especialistas en pediatría y, además, cuentan con plausibilidad biológica ya que se asocian a los mecanismos de acción de la ARG en el proceso de eliminación de amonio y demás procesos fisiológicos.
- Los médicos especialistas en pediatría reportan que el uso de ARG en conjunto con otras terapias como los quelantes de nitrógeno, es el mejor método terapéutico a emplear en pacientes con los DCU, con el objetivo de prevenir la hiperamonemia y la deficiencia de ARG plasmática, lo que deriva a corto plazo en inadecuada síntesis de óxido nítrico y proteínas, inadecuado metabolismo muscular, inadecuada regeneración celular, problemas cardiovasculares, mala cicatrización, caída de cabello, entre otros, y a largo plazo en repercusiones neurológicas irreversibles, coma y muerte.
- En el caso de los pacientes con DCU, que no reciben tratamiento completo con ARG, se espera una frecuencia de dos hospitalizaciones por año, con una duración promedio de 10 a 15 días. No obstante, en el caso de pacientes que, si llevan un tratamiento completo, las hospitalizaciones son infrecuentes. Por ello,



se estima que los pacientes con DCU que no reciben ARG significan un costo de aproximadamente 20-30 días de hospitalización el cual resulta ser mayor al costo anual del suplemento de ARG per sé, que se aproxima en S/. 2,730.00 soles. Con esta información de base, se recomienda llevar a cabo un análisis de impacto presupuestario del uso de ARG en pacientes pediátricos con DCU.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de ARG en pacientes pediátricos con DCU, según las condiciones establecidas en el Anexo 01. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.
- Asimismo, se establece que el efecto e uso de ARG se evaluará con los datos de los pacientes que hayan recibido en el tratamiento en EsSalud por el tiempo autorizado para determinar su impacto. Con esta información se realizará una reevaluación del medicamento, incluyendo una evaluación económica al terminar la vigencia del dictamen.



VIII. RECOMENDACIONES

Se debe reportar al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI, cada paciente que utilizó L-arginina, mediante informe con el Anexo 07 de la Directiva 003-IETSI-ESSALUD-2016. El informe debe ser remitido al año de haber iniciado el uso de la L-arginina. El informe debe contener de manera sistemática la siguiente información:

Desenlaces Clínicos a reportar:

- Amonio plasmático
- Cuantificación de aminoácidos
- Proteínas totales y fraccionadas
- Perfil hematológico
- Perfil bioquímico
- Perfil hepático
- Valoración nutricional (peso/edad y talla/edad)



IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adam, S., M. F. Almeida, M. Assoun, J. Baruteau, S. M. Bernabei, S. Bigot, H. Champion, et al. 2013. "Dietary Management of Urea Cycle Disorders: European Practice." *Molecular Genetics and Metabolism* 110 (4): 439–45. doi:10.1016/j.ymgme.2013.09.003.
2. Ah Mew, Nicholas, Kara L. Simpson, Andrea L. Gropman, Brendan C. Lanpher, Kimberly A. Chapman, and Marshall L. Summar. 1993. "Urea Cycle Disorders Overview." In *GeneReviews*(®), edited by Roberta A. Pagon, Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Stephanie E. Wallace, Anne Amemiya, Lora JH Bean, Thomas D. Bird, et al. Seattle (WA): University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1217/>.
3. Alfadhel, Majid, Fuad Al Mutairi, Nawal Makhseed, Fatma Al Jasmi, Khalid Al-Thihli, Emtithal Al-Jishi, Moeenaldeen AlSayed, et al. 2016a. "Guidelines for Acute Management of Hyperammonemia in the Middle East Region." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 12 (March): 479–87. doi:10.2147/TCRM.S93144.
4. Alfadhel, Majid, Fuad Al Mutairi, Nawal Makhseed, Fatma Al Jasmi, Khalid Al-Thihli, Emtithal Al-Jishi, Moeenaldeen AlSayed, et al. 2016b. "Guidelines for Acute Management of Hyperammonemia in the Middle East Region." *Therapeutics and Clinical Risk Management* 12 (March): 479–87. doi:10.2147/TCRM.S93144.
5. Coman, David, Joy Yaplito-Lee, and Avihu Boneh. 2008. "New Indications and Controversies in Arginine Therapy." *Clinical Nutrition* 27 (4): 489–96. doi:10.1016/j.clnu.2008.05.007.
6. "Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products." 2017. Accessed August 7. https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview_process&ApplNo=016931.
7. Flynn, N. E, C. J Meininger, T. E Haynes, and G Wu. 2002. "The Metabolic Basis of Arginine Nutrition and Pharmacotherapy." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 56 (9): 427–38. doi:10.1016/S0753-3322(02)00273-1.
8. Gallagher, Renata C., Christina Lam, Derek Wong, Stephen Cederbaum, and Ronald J. Sokol. 2014. "Significant Hepatic Involvement in Patients with Ornithine Transcarbamylase Deficiency." *The Journal of Pediatrics* 164 (4): 720–725.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2013.12.024.
9. "GRADE Home." 2017. Accessed August 10. <http://www.gradeworkinggroup.org/>.
10. Häberle, Johannes, Nathalie Boddaert, Alberto Burlina, Anupam Chakrapani, Marjorie Dixon, Martina Huemer, Daniela Karall, et al. 2012. "Suggested Guidelines for the Diagnosis and Management of Urea Cycle Disorders." *Orphanet Journal of Rare Diseases* 7 (May): 32. doi:10.1186/1750-1172-7-32.
11. Kleppe, Soledad, Asad Mian, and Brendan Lee. 2003. "Urea Cycle Disorders." *Current Treatment Options in Neurology* 5 (4): 309–19.
12. Morris, Sidney M. 2006. "Arginine: Beyond Protein." *The American Journal of Clinical Nutrition* 83 (2): 508S–512S.
13. Morris, Sidney M. 2006. "Arginine: Beyond Protein." 2007. "Arginine Metabolism: Boundaries of Our Knowledge." *The Journal of Nutrition* 137 (6): 1602S–1609S.
14. Nagasaka, Hironori, Tohru Yorifuji, Kei Murayama, Mitsuru Kubota, Keiji Kurokawa, Tomoko Murakami, Masaki Kanazawa, et al. 2006. "Effects of Arginine Treatment on Nutrition, Growth and Urea Cycle Function in Seven Japanese Boys with Late-Onset Ornithine Transcarbamylase Deficiency."



European Journal of Pediatrics 165 (9): 618–24. doi:10.1007/s00431-006-0143-y.

15. *Nutrition Management of Inherited Metabolic Diseases* - | Laurie E. Bernstein | Springer. 2017. Accessed July 25. <http://www.springer.com/us/book/9783319146201>.
16. "Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)." 2017. Accessed August 10. <http://www.sign.ac.uk/>.
17. Singh, Rani H., William J. Rhead, Wendy Smith, Brendan Lee, Lisa Sniderman King, and Marshall Summar. 2005. "Nutritional Management of Urea Cycle Disorders." *Critical Care Clinics* 21 (4 Suppl): S27-35. doi:10.1016/j.ccc.2005.08.003.
18. Summar, M., and M. Tuchman. 2001. "Proceedings of a Consensus Conference for the Management of Patients with Urea Cycle Disorders." *The Journal of Pediatrics* 138 (1 Suppl): S6-10.
19. Summar, Marshall L., Dries Dobbelaere, Saul Brusilow, and Brendan Lee. 2008. "Diagnosis, Symptoms, Frequency and Mortality of 260 Patients with Urea Cycle Disorders from a 21-Year, Multicentre Study of Acute Hyperammonaemic Episodes." *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)* 97 (10): 1420–25. doi:10.1111/j.1651-2227.2008.00952.x.
20. Summar, Marshall L., Stefan Koelker, Debra Freedenberg, Cynthia Le Mons, Johannes Haberle, Hye-Seung Lee, Brian Kirmse, European Registry and Network for Intoxication Type Metabolic Diseases (E-IMD). Electronic address: <http://www.e-imd.org/en/index.phtml>, and Members of the Urea Cycle Disorders Consortium (UCDC). Electronic address: <http://rarediseasesnetwork.epi.usf.edu/ucdc/>. 2013. "The Incidence of Urea Cycle Disorders." *Molecular Genetics and Metabolism* 110 (1–2): 179–80. doi:10.1016/j.ymgme.2013.07.008.



ANEXO N° 1: Condiciones de uso

La persona a ser considerada para recibir la L-arginina 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):

Diagnóstico/condición de salud	Paciente pediátrico con diagnóstico de defectos del ciclo de la urea**
Grupo etario	Pacientes menores de 18 años
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento	Defecto del ciclo de la urea con excepción de la deficiencia de la enzima arginasa
Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento	<ul style="list-style-type: none"> - Cuantificación de aminoácidos - Amonio plasmático - Proteínas totales y fraccionadas - Perfil hematológico - Perfil bioquímico - Perfil hepático - Valoración nutricional (peso/edad y talla/edad)
Presentar la siguiente información debidamente documentada anualmente y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016	<ul style="list-style-type: none"> - Cuantificación de aminoácidos - Amonio plasmático trimestral - Evaluación nutricional trimestral (peso/edad y talla/edad) - Perfil hepático trimestral

*El médico especialista solicitante debe pertenecer a la especialidad nutrición clínica y endocrinología pediátrica de los establecimientos de salud nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

** Con excepción del defecto del ciclo de la urea caracterizado por la deficiencia de la enzima arginasa.

