



PERÚ

Ministerio
de Trabajo
y Promoción del Empleo

Seguro Social de Salud
EsSalud

INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E INVESTIGACIÓN – IETSI

DICTAMEN PRELIMINAR DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA N.º 019-DETS-IETSI-2020 EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA FÓRMULA NUTRICIONAL LIBRE DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA EN PACIENTES CON LA ENFERMEDAD DE LA ORINA CON OLOR A JARABE DE ARCE

**DIRECCIÓN DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS-DETS
INSTITUTO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS EN SALUD E
INVESTIGACIÓN-IETSI
SEGURO SOCIAL DE SALUD-ESSALUD**

Diciembre, 2020



EQUIPO REDACTOR

1. Beatriz Paulina Ayala Quintanilla - Gerente, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
2. Verónica Victoria Peralta Aguilar - Sub Gerente - Subdirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
3. José Alfredo Zavala Loayza - Director, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias - IETSI - EsSalud.
4. Guido Jean Pierre Bendezu Quispe - 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.

REVISORES CLÍNICOS

- Marco Antonio Morales Acosta – Médico pediatra, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati – EsSalud.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los miembros del equipo redactor y revisor clínico declararon no tener conflicto de interés de tipo financiero respecto al producto farmacéutico evaluado.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO

Seguro Social de Salud – EsSalud.

CITACIÓN

IETSI - EsSalud. Eficacia y seguridad de la fórmula nutricional libre de aminoácidos de cadena ramificada en pacientes con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N.º 019-DETS-IETSI-2020. Lima, Perú. 2020.

LISTA DE SIGLAS Y ACRÓNIMOS

BCKA	Cetoácidos de cadena ramificada (por sus siglas en inglés)
BCKAD	Deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada (por sus siglas en inglés)
ECA	Ensayo clínico controlado aleatorizado
EOOJA	Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
ETS	Evaluación de tecnología sanitaria
GMDI	The Genetic Metabolic Dietitians International
GPC	Guía de práctica clínica
IETSI	Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación
IMC	Índice de masa corporal
OMS	Organización Mundial de la Salud
PICO	Paciente, Intervención, Comparación, Resultado
RS	Revisión sistemática
SERC	Southeast Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative

CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO.....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	9
A. ANTECEDENTES.....	9
B. ASPECTOS GENERALES.....	10
C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA NUTRICIONAL LIBRE DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA.....	13
III. METODOLOGÍA.....	15
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	15
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	15
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD	16
IV. RESULTADOS	17
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA	18
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA.....	20
i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA	20
ii. REPORTES DE CASOS.....	24
V. DISCUSIÓN.....	26
VI. CONCLUSIONES	29
VII. RECOMENDACIONES.....	30
VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	31
IX. ANEXO.....	33
ANEXO N° 1: Condiciones de uso.....	33
X. MATERIAL SUPLEMENTARIO	35

I. RESUMEN EJECUTIVO

- La enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (EOOJA) es una enfermedad congénita originada por un error innato del metabolismo de aminoácidos. La EOOJA es una enfermedad de carácter autosómico recesivo debida a mutaciones en los genes de la deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada (BCKAD, por sus siglas en inglés) que conduce a la acumulación de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina y los correspondientes cetoácidos de cadena ramificada (BCKA, por sus siglas en inglés) en los tejidos y el plasma. Los niveles elevados de estas sustancias originan problemas del crecimiento y desarrollo, cuadros agudos de encefalopatía e incluso pueden ser fatales.
- El manejo de pacientes con EOOJA se enfoca en dos escenarios: Primero, el manejo nutricional durante la fase de mantenimiento de la enfermedad (fuera de los periodos agudos de la enfermedad) para promover el crecimiento y desarrollo (logrado al alcanzarse concentraciones plasmáticas normales de los aminoácidos de cadena ramificada [denominados BCAA por sus siglas en inglés]) y segundo, el manejo durante los episodios agudos de descompensación metabólica (que demandan un manejo nutricional agresivo para reducir de forma rápida las concentraciones plasmáticas y tisulares de leucina mediante la inhibición del catabolismo proteico y el incremento de la síntesis proteica). Para lograr las metas nutricionales en ambas fases, se pueden administrar fórmulas nutricionales sin BCAA a los pacientes con EOOJA, las que permiten regular de forma más precisa el aporte nutricional de BCAA en estos pacientes. De este modo, el requerimiento individualizado de BCAA para cada paciente puede ser aportado de forma controlada con la ingesta de alimentos o suplementos con aportes precisos de BCAA de acuerdo a las necesidades de estos pacientes. En EsSalud, no se dispone de alternativas nutricionales específicas para estos pacientes. No obstante, en la institución existen pacientes con EOOJA, con lo cual surge la necesidad de evaluar alternativas nutricionales, postulándose el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA para esta población.
- Así, el objetivo del presente dictamen fue evaluar el uso por vía enteral de la fórmula nutricional libre de BCAA, comparado con la mejor terapia de soporte nutricional, en pacientes con EOOJA.
- En la búsqueda de la evidencia hasta la actualidad (marzo de 2020), no se identificó algún ensayo clínico aleatorizado (ECA) que evalúe el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA; sin embargo, se identificó una guía de práctica clínica (GPC) elaborada por The Genetic Metabolic Dietitians International (GMDI) y el Southeast

Regional Newborn Screening and Genetics Collaborative (SERC). Además se identificaron tres reportes de caso que indican el uso de esta tecnología en el manejo nutricional de pacientes con EOOJA.

- Sobre la guía de práctica de SERC y GMDI, esta emite recomendaciones específicas para pacientes con EOOJA en ambas fases de la enfermedad (la de mantenimiento y la de descompensación metabólica aguda). Dentro del paquete de intervenciones nutricionales para los pacientes con EOOJA o sospecha de EOOJA o frente a un caso de trauma o de cirugía en pacientes con EOOJA, se recomienda el control de la enfermedad mediante una dieta con proteína libre de BCAA con la finalidad de prevenir o revertir el catabolismo; así como promover el anabolismo. Además, SERC y GMDI recomiendan que, en situaciones graves de la enfermedad (fase aguda), se emplee la fórmula nutricional enteral con proteína libre de BCAA como complemento a la nutrición parenteral hasta que la persona pueda recibir su aporte nutricional total por vía enteral. GMDI y SERC sustentan estas recomendaciones en una serie de informes y recomendaciones de expertos evaluadas por los autores de la GPC.
- Los tres reportes de casos clínicos incluidos describen el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA como parte del manejo nutricional de pacientes con EOOJA. Otros reportes de casos publicados sobre pacientes con EOOJA que describen características clínicas de la enfermedad o el desarrollo de nuevas fórmulas metabólicas para pacientes con EOOJA, mencionan el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA como parte del esquema de intervenciones a indicar a pacientes con EOOJA. Esta indicación se corresponde con lo recomendado por la GPC de SERC y GMDI, que señala que la fórmula nutricional libre de BCAA estaría indicada para el manejo de pacientes con EOOJA tanto en fase de mantenimiento como en fase de descompensación metabólica aguda; y con lo descrito en los recursos de soporte a la toma de decisión clínica como UpToDate y DynaMed, los que señalan a la fórmula libre de BCAA como parte de las intervenciones nutricionales en pacientes con EOOJA.
- Los expertos clínicos de EsSalud, señalan que incluir la fórmula libre de BCAA en el manejo nutricional de pacientes con EOOJA permite un manejo nutricional más preciso y disminuye la probabilidad de descompensaciones metabólicas agudas en pacientes con esta condición clínica. Adicionalmente, los especialistas mencionan tener experiencia en el uso de la tecnología de la presente evaluación encontrando beneficios en el desarrollo y crecimiento de pacientes que emplean esta fórmula como parte de su manejo nutricional y que es un producto que ha presentado buena tolerabilidad. Finalmente, los especialistas mencionan que esta fórmula nutricional

es de fácil administración y que puede emplearse tanto para el mantenimiento de pacientes con EOOJA o en pacientes que presentan descompensación metabólica aguda. Lo mencionado por los expertos clínicos se condice con lo descrito por la GPC de GMDI y SERC, los reportes de caso de pacientes con EOOJA y los recursos de soporte a la toma de decisión clínica.

- La meta en el manejo de pacientes con EOOJA es mantener niveles apropiados de BCAA, que permitan un crecimiento y desarrollo normal; así como prevenir el deterioro cognitivo producido por la acumulación de BCAA en tejidos y sangre. Para alcanzar niveles adecuados de BCAA en los pacientes con EOOJA se debe restringir la ingesta de BCAA utilizando fórmulas y suplementos médicos que proporcionen suficientes calorías (incluyendo aminoácidos esenciales diferentes a los BCAA, lípidos, minerales) y líquidos para mantener la homeostasis metabólica. De esta forma, teniéndose cubiertos estos requerimientos (calóricos y proteicos), se pueden proporcionar suplementos o alimentos con contenidos conocidos de BCAA de forma controlada y segura en pacientes con EOOJA, que permitan promover el anabolismo en estos pacientes. Dado que la fórmula libre de BCAA aporta los requerimientos nutricionales en pacientes con EOOJA, es plausible pensar que su administración sería útil en el manejo nutricional de pacientes con EOOJA.
- Con lo descrito previamente, el equipo técnico del IETSI valoró los siguientes aspectos: i) Existe plausibilidad biológica para pensar de manera razonable que el uso de una fórmula nutricional libre de BCAA en pacientes con EOOJA produciría menos acumulación de BCAA en sangre y tejidos y facilitaría el manejo nutricional, ii) La GPC de GMDI y SERC recomienda el uso de fórmulas libres de BCAA para el manejo nutricional de pacientes con EOOJA en fase de mantenimiento y en fase de descompensación metabólica aguda de la enfermedad, iii) la poca evidencia identificada, procedente de reportes de caso, aunque de baja calidad, describe el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA en el manejo de pacientes con EOOJA, iv) los especialistas de la institución señalan que esta fórmula es útil para el manejo nutricional de pacientes con EOOJA en fase de mantenimiento y en fase de descompensación metabólica aguda y que cuentan con experiencia de uso de la tecnología, la que sería bien tolerada por los pacientes y favorece el crecimiento y desarrollo de pacientes con esta condición clínica, y v) en el contexto de EsSalud, para la población de interés del presente dictamen (pacientes con EOOJA), actualmente no se dispone de una alternativa nutricional.
- Por lo expuesto previamente, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación-IETSI aprueba el uso de la fórmula nutricional libre de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA) en pacientes con la enfermedad de la orina con olor

a jarabe de arce, según lo establecido en el Anexo N° 1. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año 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 del producto fórmula nutricional libre de aminoácidos de cadena ramificada comparado con la mejor terapia de soporte nutricional en pacientes con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce. Así, el Dr. Marco Antonio Morales Acosta del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Prestacional Rebagliati, siguiendo la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envía al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso del producto farmacéutico fórmula nutricional libre de aminoácidos de cadena ramificada, producto no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, según la siguiente pregunta PICO mostrada a continuación:

Tabla 1. Pregunta PICO formulada por la Red Prestacional Rebagliati

P	Pacientes pediátricos portadores de la enfermedad de la orina olor a jarabe de arce
I	Uso de la fórmula nutricional libre de aminoácidos de cadena ramificada
C	No existe
O	Evitar crisis de leucinosis Lograr buen desarrollo psicomotor y ganancia ponderal

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron a cabo reuniones técnicas con médicos especialistas y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las diferentes reuniones ayudaron a especificar la población de interés y la validación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final, la siguiente:

Tabla 2. Pregunta PICO validada con especialista

P	Pacientes con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
I	Uso de la fórmula nutricional libre de aminoácidos de cadena ramificada*
C	Mejor terapia de soporte nutricional
O	- Índices ponderales - Disminución de crisis por leucinosis

	<ul style="list-style-type: none">- Sobrevida global- Calidad de vida- Eventos adversos
--	---

*Administrada por vía enteral

B. ASPECTOS GENERALES

La enfermedad de la orina de jarabe de arce (EOOJA) se origina por un error innato del metabolismo de aminoácidos. La EOOJA es una enfermedad de carácter autosómico recesivo causado por mutaciones en los genes de la deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada (BCKAD) (Knerr, Weinhold et al. 2012, Strauss KA, Puffenberger EG et al. 2013). Como resultado, se presenta disminución de la actividad de la BCKAD que conduce a la acumulación de leucina, isoleucina, valina y aloisoleucina y los correspondientes cetoácidos de cadena ramificada (BCKA) en los tejidos y el plasma (Knerr, Weinhold et al. 2012, Strauss KA, Puffenberger EG et al. 2013).

La EOOJA se presentaría, según algunas series en uno de cada 85 000 a 185 000 nacidos vivos (Morton, Strauss et al. 2002, Quental, Vilarinho et al. 2010, Strauss KA, Puffenberger EG et al. 2013). Para Perú, no se dispone de datos del número de pacientes con esta condición clínica. El diagnóstico de EOOJA, se puede realizar por tamizaje del recién nacido utilizando la espectrometría de masas en tándem en manchas de sangre desecada durante las 24-48 horas de vida (Morton, Strauss et al. 2002, Quental, Vilarinho et al. 2010, Strauss KA, Puffenberger EG et al. 2013). En caso de que un paciente curse con cuadro clínico compatible con EOOJA, el diagnóstico puede confirmarse realizando un análisis cuantitativo de concentraciones plasmáticas de aminoácidos en muestras de sangre de neonatos de 12 a 24 horas de edad con un consumo normal de proteínas o con cromatografía de gases/espectrometría de masas en muestras de orina de neonatos 48-72 horas después del nacimiento (Morton, Strauss et al. 2002, British Inherited Metabolic Disease Group 2008, Quental, Vilarinho et al. 2010, Strauss KA, Puffenberger EG et al. 2013). Se debe precisar que el tamizaje neonatal de esta enfermedad no forma parte del tamizaje al recién nacido realizado en EsSalud.

La EOOJA se clasifica en tipos y subtipos según el gen de la subunidad BCKAD que ha mutado. Se presentan cinco fenotipos clínicos distintos: clásico, intermitente, intermedio, sensible a tiamina y deficiente en E3 (Zhou, Lu et al. 2012). Se debe precisar que estos fenotipos no se correlacionan con mutaciones específicas, distinguiéndose según la edad de inicio de los síntomas, la gravedad de los síntomas clínicos y la respuesta al tratamiento con tiamina. La EOOJA clásica y la deficiente de E3 generalmente se presentan en los recién nacidos, mientras que formas intermedias, intermitentes y sensibles a la tiamina

pueden presentarse en cualquier momento durante la infancia o la niñez, generalmente durante episodios de estrés, siendo raro que la EOOJA intermedia se presente en adultos (Scriver 2001, Zhou, Lu et al. 2012).

El cuadro clínico de los pacientes con EOOJA varía según el tipo y la edad de presentación de la enfermedad. La gravedad de la EOOJA depende de la cantidad de actividad residual de la enzima BCKAD en relación con el exceso de BCAA en la dieta, siendo que situaciones de gran demanda de oxidación de BCAA como el ayuno, enfermedades u otras tensiones catabólicas afectan la gravedad de la enfermedad en los pacientes con EOOJA (Fisher, Chuang et al. 1989, Simon, Flaschker et al. 2006). Cuando el paciente presenta un cuadro clínico por EOOJA en los primeros días de vida, se presenta de forma característica un olor a jarabe de arce en el cerumen dentro de las 12 horas posteriores al nacimiento y en la orina a los cinco a siete días de edad. Los pacientes con EOOJA pueden presentar cetonuria, irritabilidad, letargo y problemas de alimentación a los 2 y 3 días de edad (Scriver, Mackenzie et al. 1971, Fisher, Chuang et al. 1989, Simon, Flaschker et al. 2006). En caso el paciente presente encefalopatía, esta cursa con letargo, apnea intermitente, opistótonos y movimientos estereotipados (conocidos como “posición de esgrima” y “posición de pedaleo”) que pueden observarse entre los cuatro y cinco días de edad, pudiéndose además presentar coma e insuficiencia respiratoria central entre los siete y diez días de vida. Las formas no clásicas de la EOOJA se presentan a diferentes edades dependiendo de la ingesta calórica y de proteínas en la dieta del paciente, la tasa de crecimiento, el número y gravedad de enfermedades infecciosas (si las hubiese presentado) y la ingesta de tiamina. Los pacientes con EOOJA con una variante clínica intermedia o más leve, típicamente presentan síntomas entre cinco meses y siete años incluyendo problemas de alimentación, crecimiento deficiente, irritabilidad o retrasos en el desarrollo, anorexia y discapacidad intelectual no sindrómica en la infancia, leucinemia aguda, cetonuria y encefalopatía si están bajo estrés por ayuno, deshidratación o enfermedad infecciosa, además del olor a jarabe de arce en el cerumen o la orina que se presentan a cualquier edad (Scriver, Mackenzie et al. 1971, Fisher, Chuang et al. 1989, Knerr, Weinhold et al. 2012, Strauss KA, Puffenberger EG et al. 2013).

El manejo de los pacientes con EOOJA se enfoca en dos escenarios: Primero, el manejo nutricional durante la fase de mantenimiento (fuera de periodos agudos de la enfermedad) para promover el crecimiento y desarrollo (lograr concentraciones plasmáticas normales de los BCAA) y segundo, el manejo durante los episodios de descompensación metabólica aguda. Este último, requiere un manejo agresivo que logre reducir de forma rápida las concentraciones plasmáticas y tisulares de leucina, mediante la inhibición del catabolismo proteico e incrementar la síntesis proteica (Morton, Strauss et al. 2002, Frazier, Allgeier et al. 2014).

En la fase de mantenimiento, las concentraciones plasmáticas estables de los BCAA se consiguen restringiendo su ingesta por medio de fórmulas y alimentos modificados libres de BCAA. Estos proporcionan suficientes calorías y líquidos para mantener la homeostasis metabólica, además de suplementos de valina e isoleucina para promover el anabolismo. Así, la generación de proteínas a partir de aminoácidos, ayuda al crecimiento y desarrollo y favorece el control de los niveles de BCAA en sangre (al ser estos aminoácidos utilizados durante el proceso anabólico a nivel celular). Se debe precisar que esta restricción dietética se mantiene durante toda la vida. Para verificar la correcta alimentación, se requiere monitorizar los valores de BCAA en sangre de los pacientes con EOOJA (Hoffmann, Helbling et al. 2006, Frazier, Allgeier et al. 2014). En la fase aguda de descompensación metabólica, se debe realizar un manejo agresivo de la enfermedad, que implica que las concentraciones plasmáticas y tisulares de leucina deben reducirse rápidamente mediante la inhibición del catabolismo proteico (que implica la transformación de proteínas en aminoácidos, con la consiguiente liberación de BCAA hacia la sangre y la acumulación de estos aminoácidos) y la síntesis de proteínas (lo que disminuye los niveles de BCAA en sangre) a través de infusiones de glucosa -con o sin adición de insulina- y suplementos nutricionales libres de BCAA (Morton, Strauss et al. 2002, Frazier, Allgeier et al. 2014, Rodan, Aldubayan et al. 2018). En algunos sistemas sanitarios, durante esta fase aguda, también se emplean técnicas como la diálisis para disminuir la concentración plasmática y tisular de BCAA. Según lo referido por el experto clínico de EsSalud, esto no es realizado de forma rutinaria en EsSalud en pacientes con EOOJA debido a dificultades técnicas para realizar este procedimiento y la poca experiencia en la institución con estos pacientes. Asimismo, en la literatura se describe la posibilidad de realizar un trasplante ortotópico (trasplante hepático procedente de donante cadavérico) con la finalidad de suplir la deficiencia de la enzima causante de la acumulación de los BCAA en plasma y orina en los pacientes con EOOJA.

En EsSalud, no se dispone de una fórmula nutricional específica para pacientes con EOOJA, siendo que, a la fecha, los pacientes que presenten esta condición clínica recibirían la mejor terapia de soporte nutricional disponible en la institución al no contarse con una fórmula nutricional específica para esta población. Por ello, los médicos solicitan la aprobación de uso de la fórmula nutricional libre de BCAA, producto nutricional no incluido en el Petitorio Farmacológico de EsSalud, con el fin de lograr un mejor desarrollo y crecimiento, mayor supervivencia global y mejor calidad de vida en pacientes con EOOJA.

En ese sentido, el presente dictamen preliminar tuvo como objetivo evaluar la mejor evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad de la fórmula nutricional libre de aminoácidos de cadena ramificada comparado con la mejor terapia de soporte nutricional en pacientes con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce.

C. TECNOLOGÍA SANITARIA DE INTERÉS: FÓRMULA NUTRICIONAL LIBRE DE AMINOÁCIDOS DE CADENA RAMIFICADA

Uno de los determinantes para el adecuado manejo nutricional de pacientes con EOOJA es el aporte adecuado de leucina, el que puede provenir de la proteína intacta de la leche materna, de una fórmula infantil regular o de mezclas con contenido de aminoácidos en las que se conoce el contenido de BCAA por gramo de proteína. En personas con EOOJA de mayor edad, el requerimiento de leucina se logra con alimentos con contenido conocido de leucina. Idealmente, la ingesta necesaria de leucina debe determinarse de forma independiente para cada paciente con EOOJA. De este modo, conociendo el valor de leucina, además de otros BCAA como la valina y la isoleucina, se puede optar por agregar o no alimentos o suplementos para alcanzar los niveles necesarios de BCAA según la necesidad de los pacientes.

Una vez que se tienen determinados los requerimientos de BCAA en los pacientes con EOOJA, el requerimiento faltante de proteína puede alcanzarse adicionando fórmulas metabólicas que proporcionan una mezcla de aminoácidos sin BCAA. Con la administración de estas fórmulas se logra, de igual forma, completar el requerimiento de energía; el cual deberá basarse en el peso corporal ideal siempre que sea posible. Por ello, para lograr las metas nutricionales en pacientes con EOOJA, tanto en fase de mantenimiento como durante la fase de descompensación metabólica aguda, pueden administrarse fórmulas nutricionales libres de BCAA, las que permiten regular de forma más precisa el aporte nutricional de estos pacientes al no contener BCAA como parte de su composición. Este tipo de aminoácidos es suministrado a través de la ingesta de alimentos o suplementos nutricionales con contenidos precisos de BCAA, acorde a las necesidades de los pacientes con EEOJA.

La composición de las fórmulas libres de BCAA pueden cambiar dependiendo de la inclusión de diversos suplementos para la nutrición del paciente con EOOJA. De igual forma, su composición puede cambiar dependiendo del grupo etario del paciente con EOOJA para el que esta elaborado el producto. En líneas generales, la principal característica de estas fórmulas es que están libres de BCAA. A continuación se presentan algunos ejemplos de estas fórmulas de administración vía enteral:

- Ketonex®-1 (para infantes). Por cada 100 g: Equivalencia de proteína de 15 g, 21,7 g de lípidos, contiene L-carnitina (100 mg) y taurina (40 mg), suplementado con vitaminas y minerales.
- MSUD Analog® (de 0 a 12 meses). Por cada 100 g: Equivalencia de proteína de 13 g, lípidos 20.9 g, suplementado con vitaminas y minerales, 475 kcal.

- MSUD Maxamum® (niños mayores y adultos incluyendo gestantes). Por cada 100 g: Equivalencia de proteína de 40 g, suplementado con vitaminas y minerales, 305 kcal.

Para el consumo de este producto, se debe combinar la porción del producto (según la edad de la persona) con la cantidad de agua indicada en la presentación de cada producto. Luego, antes del consumo, se debe agitar la mezcla hasta que el polvo esté disuelto. Una vez realizada esta mezcla, el producto debe de consumirse idealmente en el periodo de una hora o si no deberá ser descartado.

En cuanto a la seguridad de las fórmulas nutricionales libres de BCAA, luego de una búsqueda en diversas bases de datos, incluyendo la CFSAN Adverse Event Reporting System (CAERS) de la FDA (la que consolida en su pagina web el reporte de eventos adversos en alimentos) (FDA 2020) no se encontraron reportes de eventos adversos para este tipo de tecnología.

Respecto al costo del producto, el sistema de EsSalud describe una compra del producto con fecha 28 de marzo de 2019 a un costo de 2,2 soles por 1 g del producto. No se dispone de precios más actuales de dominio público.

III. METODOLOGÍA

A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura con el objetivo de identificar evidencia sobre el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA en pacientes con EOOJA (conocida en inglés como Maple syrup urine disease).

Para identificar documentos de interés para el presente dictamen, se buscó evidencia disponible en las siguientes bases de datos bibliográficas: PubMed, The Cochrane Library y LILACS. Adicionalmente, se realizó una búsqueda en sitios web pertenecientes a grupos que realizan evaluaciones de tecnologías sanitarias y guías de práctica clínica, incluyendo The Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), Scottish Medicines Consortium (SMC), The National Institute for Health and Care Excellence (NICE), Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), el portal BRISA (Base Regional de Informes de Evaluación de Tecnologías en Salud de las Américas) y sitios web de organizaciones internacionales en nutrición clínica, enfermedades raras o congénitas, medicina, pediatría o de enfermedades metabólicas. Por último, se llevó a cabo una búsqueda manual en el portal ClinicalTrials.gov del National Institutes of Health.

B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Con la finalidad de obtener información para responder a la pregunta PICO, las búsquedas realizadas en bases de datos y sitios web incluyeron términos en relación a la población e intervención de interés. Para ello, se usaron términos controlados y términos de lenguaje libre junto con operadores booleanos.

Se elaboraron estrategias de búsqueda específicas para cada una de las bases de datos bibliográficas empleadas. Adicionalmente, se generó una alerta diaria vía correo electrónico en el portal PubMed con el objetivo de identificar estudios publicados posterior al 20 de diciembre de 2019 (fecha original de la búsqueda en PubMed).

Las estrategias de búsquedas según base de datos bibliográfica y los resultados obtenidos para cada una de estas bases de datos se describen en las tablas de la sección Material Suplementario.

C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

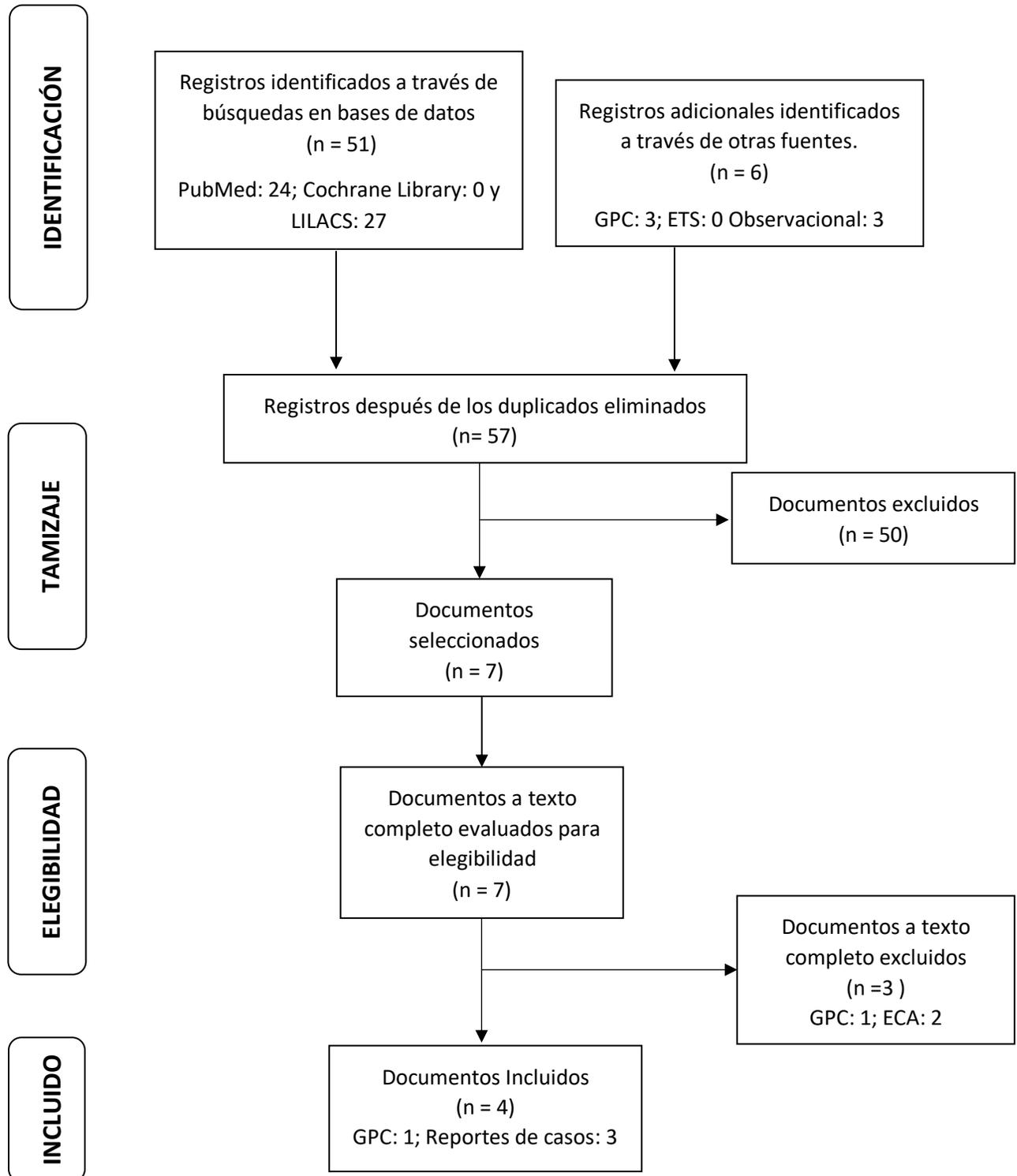
Se utilizó una metodología escalonada para la selección de documentos a ser incluidos en el presente dictamen, realizada de la siguiente manera: GPC y ETS, estudios secundarios (tipo revisiones sistemáticas de ensayos clínicos con o sin metaanálisis) y estudios primarios (ensayos clínicos controlados aleatorizados). Debido a que los productos considerados como alimentos no requieren la evaluación de su seguridad y eficacia en ensayos clínicos para su aprobación de uso y comercialización, en caso de no disponerse de evidencia procedente de estudios experimentales, se consideró evaluar estudios observacionales sobre la tecnología de interés. Los documentos incluidos debían responder directa o indirectamente a la pregunta PICO de interés del presente dictamen.

La selección de los estudios fue llevada a cabo en dos fases. La primera fase consistió en la revisión de los títulos y los resúmenes. Esta fase permitió preseleccionar los estudios a incluir o los que requerían más información para decidir su inclusión. En la segunda fase se aplicaron de nuevo los criterios de elegibilidad empleando el texto completo de los estudios que fueron preseleccionados. De esta forma, se seleccionarían GPC, ETS, metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados y estudios primarios experimentales u observacionales que aportaran evidencia directa o indirecta para responder la pregunta PICO. Se incluyeron documentos en inglés y español. La secuencia para la selección final de los documentos incluidos puede observarse en el flujograma de selección de bibliografía en la sección de resultados del dictamen (Figura 1).

Con respecto a las GPC, se priorizaron las guías más actualizadas que incluyeran la gradación de las recomendaciones brindadas y el nivel de evidencia en las que basaron sus recomendaciones. Sobre las ETS, se seleccionaron las más actuales y que incluyeran recomendaciones sobre la tecnología evaluada en el presente dictamen. Sobre los reportes de ensayos clínicos disponibles en el portal *ClinicalTrials.gov*, estos fueron incluidos siempre que aportarán datos sobre estudios no encontrados en la búsqueda previamente descrita o para complementar datos no incluidos, sobre eficacia y seguridad, de los ensayos clínicos incluidos.

IV. RESULTADOS

Figura 1. Flujograma de selección de bibliografía encontrada.



A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

A continuación, se presenta los documentos incluidos según su tipo.

Guías de práctica clínica (GPC) y recomendaciones de expertos:

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Southeast Newborn Screening and Genetics Collaborative, Genetic and Metabolic Dietitians International. Nutrition Management Guideline for Individuals with Maple Syrup Urine Disease (MSUD) (Southeast Newborn Screening and Genetics Collaborative and Genetic and Metabolic Dietitians International 2018).

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación

Las siguientes guías no fueron incluidas debido a que la primera (Frazier et al., 2014) es una versión previa de la GPC incluida en este dictamen y, en el caso de la segunda, no emite recomendaciones basadas en un sistema de gradación de la evidencia, además de no describir las fuentes de información empleadas para emitir sus recomendaciones.

- Frazier et al., 2014 - Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach (Frazier, Allgeier et al. 2014).
- British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG): Guidelines – Maple syrup urine disease (updated March 2018) (British Inherited Metabolic Diseases Group 2018).

Evaluación de tecnologías sanitarias (ETS)

No se encontraron ETS que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

Revisiones sistemáticas (RS)

No se encontraron RS con o sin metaanálisis que respondan a la pregunta PICO del presente dictamen.

Ensayos clínicos

Publicaciones **No** incluidas en la sección de descripción y evaluación

No se encontraron ensayos clínicos publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen. Los dos ECA mencionados a continuación fueron excluidos debido a que evaluaban el uso de una fórmula libre de BCAA por vía parenteral (Berry et al.) o por la administración de una fórmula libre de BCAA asociada a diálisis como terapia conjunta (Jouvet et al.) siendo que el objetivo de esta evaluación es evaluar la administración de una fórmula nutricional libre de BCAA por vía enteral como intervención nutricional en pacientes con EOOJA y que en EsSalud no es práctica habitual la diálisis de pacientes con esta condición clínica.

- Berry et al., 1991 - Branched-chain amino acid-free parenteral nutrition in the treatment of acute metabolic decompensation in patients with maple syrup urine disease (Berry, Heidenreich et al. 1991).
- Jouvet et al., 2001 - Combined nutritional support and continuous extracorporeal removal therapy in the severe acute phase of maple syrup urine disease (Jouvet, Jugie et al. 2001).

Ensayos clínicos en curso o no publicados

No se encontraron ensayos clínicos en curso o no publicados relacionados con la pregunta PICO de este dictamen.

Reporte de casos

Publicaciones incluidas en la sección de descripción y evaluación

- Feng et al., 2019 - Case report: maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation (Feng, Jia et al. 2019).
- Walsh et al., 2010 - Neurocognitive profile in a case of maple syrup urine disease (Walsh and Scott 2010).
- Kültürsay et al., 1994 - A case of maple syrup urine disease misdiagnosed as tetanus neonatorum on admission (Kültürsay, Kütükçüler et al. 1994).

B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

i. GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

Southeast Newborn Screening and Genetics Collaborative, Genetic and Metabolic Dietitians International. Nutrition Management Guideline for Individuals with Maple Syrup Urine Disease (MSUD) (Southeast Newborn Screening and Genetics Collaborative and Genetic and Metabolic Dietitians International 2018)

El objetivo de esta guía basada en la evidencia y en el consenso de expertos de la Southeast Newborn Screening and Genetics Collaborative (SERC) y Genetic and Metabolic Dietitians International (GMDI) fue brindar pautas para el manejo de pacientes con trastornos metabólicos hereditarios con la finalidad de fomentar el manejo óptimo de la nutrición de las personas con EOOJA así como reducir la incertidumbre y la variabilidad en el manejo de esta enfermedad metabólica. La población objetivo de esta guía son los pacientes con EOOJA de todas las etapas de la vida, incluyendo el embarazo, siendo que las pautas son dadas para las fases de mantenimiento y aguda de la enfermedad. Las pautas incluidas en esta guía, según indican los autores, están destinadas a ser utilizadas por dietistas metabólicos, médicos, otros miembros del equipo de atención médica e investigadores que colaboran para brindar atención y asesoramiento a personas con MSUD y sus familias, entre otros. Los auspiciadores de esta guía fueron el SERC y GMDI y su financiación estuvo dada por la Health Resources and Services Administration de los Estados Unidos. En la página web de esta publicación, figura que la última actualización de la GPC fue realizada en abril del 2018.

En cuanto a su metodología, esta guía está basada en la evidencia y consenso de expertos. Los autores señalan que la GPC fue elaborada a través de un proceso riguroso, transparente y sistemático (elaborada por ocho dietistas expertos en metabolismo); el cual fue adaptado del empleado por la Academy of Nutrition and Dietetics (Singh, Rohr et al. 2013). El grupo de trabajo desarrolló un proceso de varios pasos para el desarrollo de guías conocido como la metodología Delphi-Nominal Group-Delphi-Field Testing, que incluye una revisión de la literatura científica y la literatura gris, una encuesta de práctica de Delphi, una reunión grupal para aclarar discrepancias, una formulación de recomendaciones y una segunda ronda Delphi para evaluar el grado de consenso con las recomendaciones propuestas. Los autores señalan que la guía contó con revisión externa.

El proceso de búsqueda de evidencia incluyó estudios científicos publicados y literatura gris. Para la literatura revisada por pares, los autores emplearon términos MeSH. La búsqueda se limitó a estudios en humanos y publicados en inglés desde 1985, según se describe en el documento. Los autores no realizaron restricciones de la evidencia según

diseño de estudio, edad o lugar del estudio. Las búsquedas fueron realizadas por un bibliotecario especializado en investigación. Los títulos y resúmenes de los artículos identificados fueron tamizados por relevancia y emparejados con criterios de inclusión / exclusión por el grupo de trabajo. Los artículos excluidos fueron enlistados y los artículos seleccionados se compilaron para su revisión y resumen. Las listas de referencias dentro de los artículos identificados fueron examinados en busca de recursos adicionales, siendo agregados si contribuían con información útil. Las fuentes de literatura gris incluyeron resúmenes y presentaciones en reuniones científicas y basadas en la práctica, protocolos clínicos y pautas, investigación no publicada, comunicación entre expertos, boletines profesionales y capítulos de libros. Además, la búsqueda de literatura gris implicó solicitudes a individuos, incluyendo profesionales e investigadores y organizaciones a través de sus listas de profesionales, así como búsquedas en Internet de materiales relacionado con nutrición y EOOJA. Los autores señalan que los recursos identificados fueron seleccionados y priorizados para la inclusión en función de su relevancia y la información sustantiva no disponible en literatura científica.

Tabla 3. Grados de evidencia basados en la metodología de la Academy of Nutrition and Dietetics para el desarrollo de guías.

Grado de evidencia	Definición
TBD	A determinar
Evidencia insuficiente	Una recomendación de evidencia insuficiente significa que hay una falta de evidencia pertinente (grado V) y / o un equilibrio poco claro entre los beneficios y los daños.
Consenso	Una recomendación de consenso significa que la opinión de expertos (grado IV) respalda la recomendación de la guía aunque la evidencia científica disponible no presentara resultados consistentes o faltaran ensayos controlados.
Débil	Una recomendación débil significa que la calidad de la evidencia que existe es cuestionable o que los estudios bien realizados (grado I, II o III) muestran pocas ventajas claras de un enfoque versus otro.
Razonable	Significa que el grupo de trabajo cree que los beneficios exceden los daños (o que los daños claramente exceden los beneficios en el caso de una recomendación negativa), pero la calidad de la evidencia no es tan fuerte (grado II o III). En algunas circunstancias claramente identificadas, se pueden hacer recomendaciones basadas en evidencia de menor calidad cuando es imposible obtener evidencia de alta calidad y los beneficios anticipados superan los daños.

Fuerte	Una recomendación fuerte significa que el grupo de trabajo cree que los beneficios del enfoque recomendado exceden claramente a los daños (o que los daños claramente exceden los beneficios en el caso de una recomendación negativa fuerte), y que la calidad de la evidencia de respaldo es excelente / bueno (grado I o II). En algunas circunstancias claramente identificadas, se pueden hacer recomendaciones sólidas basadas en evidencia de menor calidad cuando es imposible obtener evidencia de alta calidad y los beneficios anticipados superan con creces los daños
---------------	--

Tabla 4. Aplicación o acción clínica de las recomendaciones

Acción o aplicación clínica	Definición
TBD	A determinar
Condicional	Las declaraciones condicionales definen claramente una situación específica, mientras que las declaraciones imperativas son ampliamente aplicables a la población objetivo sin restricciones en su pertinencia. Más específicamente, se puede establecer una recomendación condicional con la terminología "Si / Entonces" (Ej., si un individuo no consume fuentes alimenticias de ácidos grasos omega-3, entonces se pueden recomendar 1 g de suplementos de ácidos grasos omega-3 EPA y DHA para prevención secundaria).
Imperativo	Las recomendaciones imperativas "requieren" o "deben" o "deberían alcanzar ciertas metas", pero no contienen texto condicional que limitaría su aplicabilidad a circunstancias específicas (por ejemplo, el control del tamaño de la porción debe incluirse como parte de un programa integral de control de peso. El control de la porción en las comidas y meriendas resulta en una reducción de la ingesta de energía y pérdida de peso).

Recomendaciones

En cuanto a las recomendaciones dadas por la GPC, SERC y GMDI señalan que para pacientes con EOOJA o con sospecha de EOOJA, o en aquellos que presenten un traumatismo o a los que se les realice una cirugía y para obtener resultados óptimos en estos pacientes, se debe proporcionar un control nutricional agresivo durante la enfermedad o a la primera presentación de la misma para prevenir o revertir el catabolismo y promover el anabolismo. Esto incluye el aporte de proteína libre de BCAA (incrementada para reemplazar la proteína intacta que contiene BCAA), junto a otras medidas nutricionales como el aporte de un suministro de energía adecuada (de hasta 150 % de la ingesta de

energía habitual), líquidos (hasta 150 ml/kg con cuidadosa monitorización de electrolitos y del posible edema cerebral) y, en caso de ser necesario, de electrolitos e insulina (evidencia razonable, uso clínico imperativo). Específicamente sobre el aporte de proteína libre de BCAA, SERC y GMDI señalan que la mayoría de reportes clínicos evaluados por los autores de esta guía (informes denominados F.104, F.44, F.45, F.73, F.20, F.105, F.51, F.76, F.75 y F.426 y tres opiniones de expertos denominados G .50, G.39, G.82) usaron una fuente de proteína libre de BCAA, siendo este el sustento para esta recomendación. Se debe precisar que la publicación de esta guía no presenta información para poder acceder a estos documentos señalados como evidencia para elaborar esta recomendación.

Adicionalmente, SERC y GMDI recomiendan que en situaciones graves de la enfermedad, se emplee nutrición enteral con proteína libre de BCAA como complemento a la nutrición parenteral (evidencia razonable, uso clínico condicional). Al respecto, SERC y GMDI señalan que la administración enteral de proteína libre de BCAA junto con soluciones parenterales de glucosa y lípidos deben ser dadas hasta que los requisitos nutricionales totales se puedan dar por vía enteral, de acuerdo a la experiencia. La evidencia empleada para esta recomendación dada por SERC y GMDI (F.104, F.51) no está disponible para su revisión.

De este modo, SERC y GMDI recomienda el empleo de fórmulas de administración enteral de proteína libre de BCAA en pacientes con AOOJA. SERC y GMDI establecen recomendaciones específicas para el uso de fórmulas enterales libres de BCAA para el manejo de pacientes en fase de mantenimiento y en situaciones de gravedad (cuadros clínicos agudos), siendo en el primer escenario, parte de una intervención nutricional y en el segundo caso, como complemento de la nutrición parenteral que se le indica al paciente con la finalidad de alcanzar sus requerimientos nutricionales hasta que el aporte nutricional total pueda ser dado por vía enteral.

Análisis crítico

Respecto al rigor metodológico de la guía, tomando en cuenta los criterios considerados en el dominio III del instrumento AGREE II, se puede describir que esta cuenta con una sección metodológica que especifica los métodos empleados para el desarrollo de la guía, lo que incluye los criterios de inclusión y exclusión de la evidencia evaluada y la gradación de las recomendaciones. Además, los autores citan la evidencia empleada para sustentar las recomendaciones formuladas, aunque estas no están disponibles para su revisión. De igual forma, se describen los conflictos de interés de los autores de esta guía, los que incluían para algunos autores el ser empleados o de haber recibido honorarios por alguna compañías fabricantes de estos productos. Se debe precisar que en la publicación de la guía, no se hace mención a una propuesta de actualización continua del documento, aunque señala que desde su primera versión en 2013, la última actualización se realizó en

abril del 2018 y se constata en la página web donde esta alojada la información de esta GPC una actualización anterior para el 2015.

ii. REPORTE DE CASOS

Feng et al., 2019 - Case report: maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation (Feng, Jia et al. 2019)

En este reporte de caso, Feng et al., describen los síntomas presentes al debut de la enfermedad y el curso clínico de un paciente con EOOJA con una nueva mutación del gen DBT que fuera ingresado al hospital en el día 11 de vida por presentar somnolencia y falta de apetito. Este paciente era alimentado con leche materna. En la descripción del manejo clínico del paciente, los autores reportan que, una vez que se estableció el diagnóstico de EOOJA, el manejo nutricional de la enfermedad incluyó el uso de una fórmula libre de BCAA en conjunto a una administración restringida de proteínas y tiamina. Como parte de la evolución del paciente, los autores señalan que el paciente fue dado de alta a los 7 días con valores de BCAA plasmáticos en niveles seguros, valores también encontrados en una evaluación del paciente a la edad de 2,5 años.

En relación al presente dictamen, este reporte de caso describe el uso de la tecnología en evaluación (fórmula nutricional libre de BCAA), con resultados favorables en el valor de los BCAA en plasma, en un paciente con EOOJA.

Walsh et al., 2010 - Neurocognitive profile in a case of maple syrup urine disease (Walsh and Scott 2010)

El reporte de caso de Walsh et al. tuvo la finalidad de presentar los resultados de un estudio completo de pruebas neuropsicológicas en un paciente con EOOJA, señalando que en la literatura previa existen reportes de evaluación cognitiva, pero que estos reportes únicamente se abocaron a la evaluación de puntajes del cociente intelectual. Los autores reportan que el caso clínico corresponde a un paciente de siete años. Se describe que este paciente presentó problemas para mantener la atención y el control psicomotriz, expresado como problemas en la regulación de los periodos de sueño, dificultad para ejecutar movimientos, problemas de aprendizaje y problemas de orientación espacial y del procesamiento visuoespacial. Dado el historial de EOOJA de este paciente (diagnosticado con EOOJA a los 7 días), se indicó, como parte del manejo nutricional, una fórmula nutricional libre de BCAA. Los autores de este reporte, a través del estudio de este paciente, señalan que es importante investigar más a fondo la posibilidad de un fenotipo cognitivo (aspectos cognitivos y de interacción social) asociado con la EOOJA en lugar de evaluar el

funcionamiento intelectual global total, dado que los pacientes con esta enfermedad presentan distintos compromisos a nivel de distintas estructuras del sistema nervioso atribuibles a la enfermedad.

En relación al presente dictamen, este reporte de caso describe el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA en un paciente con EOOJA.

Kültürsay et al., 1994 - A case of maple syrup urine disease misdiagnosed as tetanus neonatorum on admission (Kültürsay, Kütükçüler et al. 1994)

El reporte de caso de Kültürsay et al., describe a un paciente con EOOJA con signos y síntomas clínicos en admisión similar al tétanos neonatal. Este paciente debutó clínicamente con pobre capacidad de succión e hipertonicidad. Los autores señalan que, una vez el paciente fuera diagnosticado de EOOJA, se empleó fórmula libre de BCAA como parte del manejo clínico, siendo el uso de esta fórmula en un paciente con EOOJA relacionado al presente dictamen.

V. DISCUSIÓN

Se realizó una revisión de la mejor evidencia disponible hasta la actualidad sobre el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA, comparado con la mejor terapia de soporte nutricional, en pacientes con EOOJA. Como resultado de la búsqueda, se encontraron cuatro publicaciones: una GPC elaborada por Southeast Newborn Screening and Genetics Collaborative (SERC) y Genetic and Metabolic Dietitians International (GMDI); y tres reportes de caso que describen el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA en el manejo de pacientes con EOOJA. No se encontraron ECA que evaluaran el uso de fórmulas nutricionales libres de BCAA en pacientes con EOOJA (lo cuál es esperable dado que la tecnología en evaluación es un alimento, por lo que no requiere de ECA que demuestren su eficacia o seguridad para su aprobación de uso y comercialización, y dado que su eficacia se explicaría por aspectos fisiológicos). Cabe precisar que ninguno de los reportes de casos incluidos fueron empleados como evidencia por la GPC descrita en este documento para emitir sus recomendaciones, siendo que estos documentos aportan evidencia complementaria acerca del uso de fórmulas libres de BCAA en el manejo de pacientes con EOOJA.

La GPC de GMDI y SERC recomienda el uso de fórmulas nutricionales libres de BCAA en pacientes con EOOJA para la fase de mantenimiento y la fase aguda. Específicamente, para pacientes con EOOJA o sospecha de EOOJA, GMDI y SERC señalan que los pacientes con EOOJA deben recibir dentro de un paquete de intervenciones nutricionales para el control de la enfermedad o frente a un caso de trauma o de cirugía en pacientes con EOOJA, proteína libre de BCAA (incrementada para reemplazar a la proteína intacta que contiene BCAA). Este manejo debe ser agresivo durante la enfermedad o a la primera presentación de la misma para prevenir o revertir el catabolismo y promover el anabolismo. Adicionalmente, SERC y GMDI recomiendan que, en situaciones graves de la enfermedad (fase aguda), se emplee una fórmula nutricional enteral con proteína libre de BCAA como complemento a la nutrición parenteral, considerando que la evidencia es razonable para dar esta indicación con un uso clínico condicional (para pacientes en fase aguda de la enfermedad). SERC y GMDI señalan que estos pacientes deben pasar al menor tiempo posible a nutrición enteral, por lo que asociar una fórmula nutricional a soluciones parenterales de glucosa y lípidos tiene sentido hasta que los requisitos nutricionales totales se puedan dar por vía enteral.

Las recomendaciones dadas por SERC y GMDI en su GPC aplican directamente para la población de interés de la presente evaluación (pacientes con la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce) tanto durante la fase de mantenimiento como para la fase de descompensación metabólica aguda de la EOOJA. Para dar estas recomendaciones, SERC y GMDI hacen mención en la GPC a documentos de sustento. Sin embargo, la

evidencia que sustenta estas recomendaciones proviene de documentos no disponibles para ser evaluados, situación que limita profundizar en el análisis de las recomendaciones dadas por SERC y GMDI para el manejo nutricional pacientes con EOOJA.

Los tres reportes de casos incluidos en el presente dictamen describen el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA como parte del manejo nutricional de pacientes con EOOJA durante la fase de mantenimiento de la enfermedad (siendo el reporte más antiguo del año 1994). En la literatura médica existen publicados otros reportes de casos de pacientes con EOOJA en fase de mantenimiento de la enfermedad o en fase de descompensación metabólica aguda (Strauss, Wardley et al. 2010, Blackburn, Gass et al. 2017, Kathait, Puac et al. 2018). Estos reportes de casos describen características clínicas o el desarrollo de nuevas fórmulas metabólicas para pacientes con EOOJA, siendo que en la sección de discusión de este tipo de documentos, al igual que en los reportes de casos incluidos en este dictamen, se hace una revisión del manejo nutricional de pacientes con EOOJA, describiéndose el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA como parte del esquema de intervenciones a indicar a esta población. El uso de la fórmula nutricional libre de BCAA en pacientes con EOOJA descritos en estos reportes de caso esta en línea con lo recomendado por la GPC de SERC y GMDI, que señala que la fórmula nutricional libre de BCAA estaría indicada para el manejo de pacientes con EOOJA tanto en fase de mantenimiento como en fase de descompensación metabólica aguda. Adicionalmente, el manejo nutricional de pacientes con EOOJA con la fórmula nutricional libre de BCAA es también descrita en los recursos de soporte para la toma de decisiones clínicas como UpToDate (UpToDate 2020) y DynaMed (DynaMed 2020).

La meta en el manejo de pacientes con EOOJA es mantener niveles apropiados de los BCAA, sobre todo de leucina, lo que permitiría un crecimiento y desarrollo normal, siendo que diversos estudios señalan la asociación entre los niveles de BCAA y el deterioro cognitivo (Hoffmann, Helbling et al. 2006, Scaini, Mello-Santos et al. 2013, Blackburn, Gass et al. 2017). Un paciente con EOOJA presenta, en distintos niveles, dificultad para metabolizar BCAA según la funcionalidad residual de la enzima BCKDC. Cuando un paciente con EOOJA consume proteínas a través de los alimentos, estos son digeridos hasta el nivel de aminoácidos del tipo BCAA. Estos aminoácidos no pueden ser metabolizados por pacientes con EOOJA, lo que produce una acumulación de los mismos en sangre y tejidos, lo que puede desencadenar crisis metabólicas agudas debido a la cetoacidosis generada por el incremento de los BCAA. Los pacientes con EOOJA deben alcanzar valores de leucina de 75 a 200 micromol/L en niños <5 años de edad y de 75 a 300 micromol/L en pacientes >5 años de edad, mientras que para valina e isoleucina, se deben lograr valores entre 200 y 400 micromol/L (Hoffmann, Helbling et al. 2006, Frazier, Allgeier et al. 2014). La forma de alcanzar niveles adecuados de BCAA en los pacientes con EOOJA implica la restricción de la ingesta de BCAA utilizando fórmulas y suplementos

médicos, que proporcionen suficientes calorías (que incluye el suministro de otros aminoácidos esenciales diferentes a los BCAA) y líquidos para mantener la homeostasis metabólica. De esta forma, teniéndose cubiertos estos requerimientos (calóricos y proteicos), se pueden proporcionar suplementos de valina e isoleucina de forma controlada y segura en pacientes con EOOJA, que permitan promover el anabolismo en estos pacientes (Blackburn, Gass et al. 2017, British Inherited Metabolic Diseases Group 2018, DynaMed 2020, UpToDate 2020). Lo descrito, señala que la administración de una fórmula nutricional libre de BCAA sería plausible para suplir la necesidad energética en pacientes con EOOJA al contener estas proteínas distintas a los BCAA, lípidos, minerales y otros componentes necesarios para los requerimientos nutricionales de estos pacientes, lo que permitiría la administración controlada de suplementos o alimentos con contenido conocido de leucina y otros BCAA.

A pesar que la evidencia sobre el uso de la fórmula nutricional libre de BCAA en pacientes con EOOJA es escasa, los expertos clínicos de EsSalud mencionan que la ingesta de la fórmula nutricional libre de BCAA permitiría contrarrestar el impacto a largo plazo en el crecimiento y desarrollo, incluyendo el desarrollo cognitivo de pacientes con EOOJA. Los expertos señalan que, actualmente en EsSalud, no existiría disponibilidad de un producto nutricional a brindar a esta población, lo que indicaría que existe un vacío terapéutico para pacientes con EOOJA. Adicionalmente, mencionan disponer de experiencia en el empleo del producto nutricional de interés para la presente evaluación, indicando que el producto produce un beneficio en el crecimiento y desarrollo de pacientes con EOOJA además de ser bien tolerado por los pacientes tanto en fase de mantenimiento como en fase de descompensación metabólica aguda. Los expertos clínicos indican que disponer de este producto nutricional permite un manejo nutricional más preciso del paciente con EOOJA. Lo descrito por los especialistas clínicos se condice con lo reportado por la GPC de SERC y GMDI.

Así, con la evidencia disponible a la actualidad, la fórmula nutricional libre de BCAA es recomendada para pacientes con EOOJA tanto en fase de mantenimiento como en fase de descompensación metabólica. El beneficio de la fórmula nutricional libre de BCAA tiene plausibilidad biológica; dado que permitiría cubrir el aporte nutricional energético para estos pacientes mediante una administración controlada de BCAA.

VI. CONCLUSIONES

- El presente documento evaluó la mejor evidencia científica disponible hasta la actualidad (marzo del 2020) sobre el uso de fórmula nutricional libre BCAA en pacientes con EOOJA.
- La GPC elaborada por SERC y GMDI recomienda el uso de fórmulas nutricionales libres de BCAA en pacientes con EOOJA o sospecha de EOOJA, con EOOJA en fase de mantenimiento o en la fase aguda de la enfermedad. Para la fase aguda, recomienda el empleo de una fórmula nutricional con proteína libre de BCAA por vía enteral como complemento a la nutrición parenteral hasta que el paciente pueda recibir su requerimiento nutricional total por vía enteral. La GPC de SERC y GMDI considera que la evidencia disponible para el uso de esta fórmula es razonable.
- Los reportes de pacientes con EOOJA señalan al empleo de la fórmula libre de BCAA como parte del manejo nutricional en pacientes con esta condición clínica. El uso de esta fórmula nutricional en los pacientes con EOOJA de estos reportes de caso se condice con la recomendación de la GPC y lo descrito en recursos de soporte a la toma de decisión clínica como UpToDate y DynaMed.
- La evidencia respecto al uso de la fórmula nutricional libre de BCAA en pacientes con la EOOJA es escasa. No obstante, existe plausibilidad biológica para pensar en que esta fórmula sería útil para el manejo nutricional de pacientes con EOOJA, dado que estas aportan los requerimientos nutricionales energéticos mediante una administración controlada de BCAA.
- Los expertos clínicos de EsSalud señalan que en la institución no existe actualmente la disponibilidad de un producto nutricional para pacientes con EOOJA. Por otro lado, señalan tener experiencia en el empleo de fórmulas nutricionales libres de BCAA, observando beneficio en indicadores de peso, talla, desarrollo cognitivo y buena tolerancia al producto. Lo señalado por los expertos clínicos esta en línea con lo descrito en las GPC y en recursos de soporte a la toma de decisión clínica como UpToDate y DynaMed.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluaciones de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI- aprueba el de la fórmula nutricional libre de BCAA en pacientes con EOOJA, según lo establecido en el Anexo N° 01. La vigencia del presente dictamen preliminar es de un año 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

Se sugiere llevar un registro sistemático de los resultados clínicos obtenidos del uso de la fórmula nutricional libre de BCAA en pacientes con EOOJA y registrar los datos sobre eventos adversos posiblemente relacionados al uso de esta fórmula para reportarlos 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 nutricional mensualmente de iniciada la fórmula (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad).
- Evaluación del neurodesarrollo cada seis meses, luego de iniciado el tratamiento.
- Evaluación por las especialidades de cardiología y neurología cada seis meses, luego de iniciado el tratamiento.
- Prueba cualitativa de cetoácidos en orina y el test colorimétrico de la 2-4 dinitrofenilhidrazina cada seis meses, luego de iniciado el tratamiento.
- Pruebas de laboratorio: Hemograma completo, perfil bioquímico, hepático y lipídico.

El reporte de resultados deberá ser presentado cada seis meses de iniciado el tratamiento para evaluar la continuidad del tratamiento de forma oportuna.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Berry, G. T., et al. (1991). "Branched-chain amino acid-free parenteral nutrition in the treatment of acute metabolic decompensation in patients with maple syrup urine disease." New England Journal of Medicine 324(3): 175-179.

Blackburn, P. R., et al. (2017). "Maple syrup urine disease: mechanisms and management." The application of clinical genetics 10: 57-66.

British Inherited Metabolic Disease Group (2008). "MAPLE SYRUP URINE DISEASE -ACUTE DECOMPENSATION." from http://www.bimdg.org.uk/store/guidelines/ER-MSUD-v4_684428_09092016.pdf.

British Inherited Metabolic Diseases Group (2018). "Guidelines – Maple syrup urine disease (updated March 2018)." from <http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines-enbs.asp?t=1>.

DynaMed (2020). "Maple Syrup Urine Disease (MSUD)." from <https://www.dynamed.com/condition/maple-syrup-urine-disease-msud/about>.

FDA (2020). "CFSAN Adverse Event Reporting System (CAERS)." from <https://www.fda.gov/food/compliance-enforcement-food/cfsan-adverse-event-reporting-system-caers#files>.

Feng, W., et al. (2019). "Case report: maple syrup urine disease with a novel DBT gene mutation." BMC pediatrics 19(1): 1-5.

Fisher, C. W., et al. (1989). "Molecular phenotypes in cultured maple syrup urine disease cells. Complete E1 alpha cDNA sequence and mRNA and subunit contents of the human branched chain alpha-keto acid dehydrogenase complex." J Biol Chem 264(6): 3448-3453.

Frazier, D. M., et al. (2014). "Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence- and consensus-based approach." Mol Genet Metab 112(3): 210-217.

Frazier, D. M., et al. (2014). "Nutrition management guideline for maple syrup urine disease: an evidence-and consensus-based approach." Molecular genetics and metabolism 112(3): 210-217.

Hoffmann, B., et al. (2006). "Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD." Pediatr Res 59(1): 17-20.

Hoffmann, B., et al. (2006). "Impact of longitudinal plasma leucine levels on the intellectual outcome in patients with classic MSUD." Pediatr Res 59(1): 17-20.

Jouvet, P., et al. (2001). "Combined nutritional support and continuous extracorporeal removal therapy in the severe acute phase of maple syrup urine disease." Intensive care medicine 27(11): 1798-1806.

Kathait, A. S., et al. (2018). "Imaging findings in maple syrup urine disease: A case report." Journal of pediatric neurosciences 13(1): 103.

Knerr, I., et al. (2012). "Advances and challenges in the treatment of branched-chain amino/keto acid metabolic defects." J Inherit Metab Dis 35(1): 29-40.

Kültürsay, N., et al. (1994). "A case of maple syrup urine disease misdiagnosed as tetanus neonatorum on admission." Pediatrics International 36(3): 284-286.

Morton, D. H., et al. (2002). "Diagnosis and treatment of maple syrup disease: a study of 36 patients." Pediatrics 109(6): 999-1008.

Quental, S., et al. (2010). "Incidence of maple syrup urine disease in Portugal." Molecular genetics and metabolism 100(4): 385-387.

Rodan, L. H., et al. (2018). "Acute Illness Protocol for Maple Syrup Urine Disease." Pediatr Emerg Care 34(1): 64-67.

Scaini, G., et al. (2013). "Acute and chronic administration of the branched-chain amino acids decreases nerve growth factor in rat hippocampus." Mol Neurobiol 48(3): 581-589.

Scriver, C. R. (2001). The metabolic & molecular bases of inherited disease, New York; Montreal: McGraw-Hill.

Scriver, C. R., et al. (1971). "Thiamine-responsive maple-syrup-urine disease." Lancet 1(7694): 310-312.

Simon, E., et al. (2006). "Variant maple syrup urine disease (MSUD)--the entire spectrum." J Inherit Metab Dis 29(6): 716-724.

Singh, R. H., et al. (2013). "Bridging evidence and consensus methodology for inherited metabolic disorders: creating nutrition guidelines." Journal of evaluation in clinical practice 19(4): 584-590.

Southeast Newborn Screening and Genetics Collaborative and Genetic and Metabolic Dietitians International (2018). "Nutrition Management Guideline for Individuals with Maple Syrup Urine Disease (MSUD)." from <https://southeastgenetics.org/ngp/guidelines.php/105/overview/0/0/MSUD%20Nutrition%20Guidelines/Version%201.54/Overview>.

Strauss KA, et al. (2013). "Maple Syrup Urine Disease." from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1319/>.

Strauss, K. A., et al. (2010). "Classical maple syrup urine disease and brain development: principles of management and formula design." Molecular genetics and metabolism 99(4): 333-345.

UpToDate (2020). "Overview of maple syrup urine disease." from <https://www.uptodate.com/contents/overview-of-maple-syrup-urine-disease>.

Walsh, K. S. and M. N. Scott (2010). "Neurocognitive profile in a case of maple syrup urine disease." The Clinical Neuropsychologist 24(4): 689-700.

Zhou, M., et al. (2012). "Tissue-specific and nutrient regulation of the branched-chain α -keto acid dehydrogenase phosphatase, protein phosphatase 2Cm (PP2Cm)." Journal of Biological Chemistry 287(28): 23397-23406.

IX. ANEXO

ANEXO N° 1: Condiciones de uso

El paciente a ser considerado para recibir la fórmula nutricional libre de aminoácidos de cadena ramificada (BCAA), debe cumplir con los siguientes criterios clínicos, los cuales deben ser acreditados por el médico tratante al momento de solicitar la aprobación del producto farmacéutico al Comité Farmacoterapéutico correspondiente en cada paciente específico, con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016:

Diagnóstico/ condición de salud	Pacientes con diagnóstico de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce
Grupo etario	Todo paciente con diagnóstico de la enfermedad
Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico puede aprobar el uso del medicamento en cada paciente	12 meses
Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento^a	<p>El médico tratante debe acreditar*: Diagnóstico de la enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce mediante examen de cuantificación de aminoácidos séricos; el cual puede complementarse con la determinación de ácidos orgánicos en orina.</p> <p>Además debe presentar la siguiente información en el expediente de solicitud de la fórmula:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación del estado nutricional (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad). • Evaluación del neurodesarrollo. • Pruebas de laboratorio: Hemograma completo, perfil bioquímico, hepático y lipídico.
Presentar la siguiente información debidamente documentada al seguimiento^a con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESALUD-2016	<ul style="list-style-type: none"> • Evaluación nutricional mensualmente de iniciada la fórmula (z-score de los indicadores peso/talla y talla/edad). • Evaluación del neurodesarrollo cada seis meses, luego de iniciado el tratamiento. • Evaluación por las especialidades de cardiología y neurología cada seis meses, luego de iniciado el tratamiento. • Prueba cualitativa de cetoácidos en orina y el test colorimétrico de la 2-4 dinitrofenilhidrazina cada seis meses, luego de iniciado el tratamiento. • Pruebas de laboratorio: Hemograma completo, perfil bioquímico, hepático y lipídico. <p>El reporte de resultados deberá ser presentado cada seis meses de iniciado el tratamiento para evaluar la continuidad del tratamiento de forma oportuna.</p>

Criterios para la suspensión del medicamento	<ul style="list-style-type: none">a. Intolerancia, reacción alérgica, sospecha de reacción adversa seria.b. Falta de eficacia.c. Negativa de uso por parte del paciente.
---	--

* En caso de pacientes pediátricos, el médico solicitante debe ser pediatra perteneciente a una Unidad de Nutrición Pediátrica o unidad similar, de un establecimiento de salud del nivel III-1 con capacidad resolutive acorde a la necesidad de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la enfermedad.

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

X. MATERIAL SUPLEMENTARIO

Estrategias de búsqueda

Tabla N° 1. Estrategia de búsqueda en PubMed.

Base de datos	PubMed (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed)	Resultado
Estrategia	#1 "Food, Formulated"[MeSH] OR "Infant formula"[MeSH] OR "Formulated Food"[tiab] OR "Formulated foods" [tiab] OR "Synthetic Diet"[tiab] OR "Dietary Formulations"[tiab] OR "Dietary Formulation"[tiab] OR "Chemically Defined Diet"[tiab] OR "Chemically Defined Diets"[tiab] OR "Elemental Diet"[tiab] OR "Elemental Diets"[tiab] OR "Infant Formulas"[tiab] OR "Infant Formula"[tiab] OR "Baby Formula"[tiab] OR "Baby Formulas"[tiab] OR "Infant formula"[tiab] OR "Infant formulas"[tiab] OR "medical food powder"[tiab]	14721
	#2 "Amino Acid-Modified Infant Formula"[tiab] OR "Branched-chain amino acid-free"[tiab] OR "KETONEX®-1"[tiab] OR "Isoleucine-, leucine-, valine-free"[tiab] OR "BCAD 1"[tiab] OR "BCAD 2"[tiab] OR "Anamix Infant"[tiab] OR "MSUD gel"[tiab] OR "MSUD express"[tiab] OR "MSUD cooler"[tiab] OR "BCAAs free formulas"[tiab] OR "BCAA-free amino acid formula"[tiab] OR "specialized formula for MSUD"[tiab] OR "branch chain amino acid free infant formula"[tiab] OR "BCAA-free formulas"[tiab] OR "leucine-, valine-, and isoleucine-free formula"[tiab] OR "BCAA-free metabolic formula"[tiab] OR "Metabolic formula"[tiab] OR "leucine, isoleucine and valine free powdered formula"[tiab] OR "special formula"[tiab] "specialized formula"[tiab] OR "MSUD-specific formulas"[tiab] OR "MSUD formula low in BCAA"[tiab] OR "leucine, isoleucine and valine-free infant formula"[tiab] "MSUD BCAA-free amino-acid formula"[tiab] OR "MSUD infant formula"[tiab] OR "fórmula láctea sin VIL" [tiab] OR "Isoleucine-, leucine- and valine-free infant formula"[tiab] OR "Infant Formula MSUD".	9
	#3 "Maple Syrup Urine Disease"[MeSH] OR "BCKD Deficiency"[tiab] OR "Keto Acid Decarboxylase Deficiency"[tiab] OR MSUD[tiab] OR "Maple Syrup Urine Disease"[tiab] OR "Branched-Chain alpha-Keto Acid Dehydrogenase Deficiency"[tiab] OR "Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency"[tiab] OR "Branched-Chain Ketoaciduria"[tiab] OR "Branched Chain Ketoaciduria"[tiab] OR "Branched-Chain Ketoacidurias"[tiab] OR "Intermediate Maple Syrup Urine Disease"[tiab] OR "Thiamine Responsive Maple Syrup Urine Disease" OR "Thiamine-Responsive Maple Syrup Urine Disease"[tiab] OR "Classic Maple Syrup Urine Disease"[tiab] OR "Classical Maple Syrup Urine Disease"[tiab] OR "Intermittent Maple Syrup Urine Disease"[tiab]	1453
	#4 (#1 OR #2) AND #3	24

Tabla N° 2. Estrategia de búsqueda en Cochrane Library.

Base de datos	Cochrane Library (http://www.cochranelibrary.com/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de diciembre del 2019		
Estrategia	#1	"Maple Syrup Urine Disease" OR "BCKD Deficiency" OR "Keto Acid Decarboxylase Deficiency" OR MSUD OR "Maple Syrup Urine Disease" OR "Branched-Chain alpha-Keto Acid Dehydrogenase Deficiency" OR "Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency" OR "Branched-Chain Ketoaciduria" OR "Branched Chain Ketoaciduria" OR "Branched-Chain Ketoacidurias" OR "Intermediate Maple Syrup Urine Disease" OR "Thiamine Responsive Maple Syrup Urine Disease" OR "Thiamine-Responsive Maple Syrup Urine Disease" OR "Classic Maple Syrup Urine Disease" OR "Classical Maple Syrup Urine Disease" OR "Intermittent Maple Syrup Urine Disease"	0

Tabla N° 3. Estrategia de búsqueda en LILACS.

Base de datos	LILACS (http://lilacs.bvsalud.org/es/)		Resultado
	Fecha de búsqueda: 20 de diciembre del 2019		
Estrategia	#1	"Maple Syrup Urine Disease" OR "BCKD Deficiency" OR "Keto Acid Decarboxylase Deficiency" OR MSUD OR "Maple Syrup Urine Disease" OR "Branched-Chain alpha-Keto Acid Dehydrogenase Deficiency" OR "Branched Chain alpha Keto Acid Dehydrogenase Deficiency" OR "Branched-Chain Ketoaciduria" OR "Branched Chain Ketoaciduria" OR "Branched-Chain Ketoacidurias" OR "Intermediate Maple Syrup Urine Disease" OR "Thiamine Responsive Maple Syrup Urine Disease" OR "Thiamine-Responsive Maple Syrup Urine Disease" OR "Classic Maple Syrup Urine Disease" OR "Classical Maple Syrup Urine Disease" OR "Intermittent Maple Syrup Urine Disease"	27