



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° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017  
EFICACIA Y SEGURIDAD DE BETAÍNA ANHIDRA EN PACIENTES  
CON HOMOCISTINURIA Y/O ACIDOSIS METILMALÓNICA**

**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**



*Mayo, 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. Verónica Victoria Peralta Aguilar – Directora, Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias- IETSI-ESSALUD
4. Patricia Rosario Pimentel Álvarez - Asesora Clínica, Instituto de Evaluación de Tecnologías Sanitarias e Investigación-IETSI- ESSALUD
5. María Claudia Picasso Bouroncle - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
6. Paula Alejandra Burela Prado - Equipo Técnico Evaluador, Sub Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos y Otras Tecnologías Sanitarias - IETSI-ESSALUD
7. Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez – Médica endocrinóloga pediatra y genetista, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins - ESSALUD



#### **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 betaína anhidra en pacientes con homocistinuria y/o acidosis metilmalónica. Dictamen Preliminar de Evaluación de Tecnología Sanitaria N° 020-SDEPFyOTS-DETS-IETSI-2017. Lima, Perú. 2017

## LISTA DE ABREVIATURAS

AHRQ	Agencia para la Investigación en Salud y Calidad
AMM	Acidosis metilmalónica
CBS	Cistationina B-sintetasa
DIGEMID	Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas
DIMC	Desórdenes intracelulares del metabolismo de la cobalamina
HST	Homocistinuria
MTHFR	Enzima metiltetrahydrofolato
NGC	The National Guideline of Clearinghouse
NICE	Instituto Nacional de Cuidado y Excelencia en Salud
RS	Revisión sistemática
TRIPDATABASE	Translating Research into Practice



## CONTENIDO

I. RESUMEN EJECUTIVO .....	5
II. INTRODUCCIÓN.....	7
A. ANTECEDENTES .....	7
B. ASPECTOS GENERALES .....	8
C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS .....	10
III. METODOLOGIA .....	12
A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	12
B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA.....	12
C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD.....	13
IV. RESULTADOS.....	14
A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA .....	15
B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA .....	15
i. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META- ANÁLISIS .....	15
ii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES.....	17
V. DISCUSIÓN .....	19
VI. CONCLUSIONES.....	22
VII. RECOMENDACIONES .....	24
VIII. BIBLIOGRAFÍA.....	25
ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO .....	26



## I. RESUMEN EJECUTIVO

- La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia científica encontrada acerca del uso de betaína anhidra en pacientes con homocistinuria (HST) aislada o en combinación con acidosis metilmalónica (AMM).
- La homocistinuria (HST) es un desorden del metabolismo caracterizado por niveles elevados del aminoácido homocisteína. Existen diferentes tipos de HST que se caracterizan por la acumulación anormal de homocisteína y sus metabolitos en sangre y orina : 1) HST provocada por defectos en el metabolismo intracelular de la cobalamina con la presencia de diferentes grupos de complementación (cblA-J); 2) HST clásica: defecto de la enzima cistationina B-sintetasa (CBS), y 3) defecto en la enzima metiltetrahidrofolato que convierte el 5-10-metil-tetrahidrofolato en 5-metil-tetrahidrofolato en el proceso de remetilación de la homocisteína. Las HST puede presentarse de forma aislada o en combinación con otras manifestaciones clínicas, como la acidemia metilmalónica (AMM).
- La betaína es un pequeño aminoácido con absorción rápida a nivel del íleo. Este aminoácido puede ser producido de manera endógena a partir de la oxidación de la colina en el organismo, principalmente en el hígado y riñones. La betaína cumple una función muy importante en la HST ya que es un donador de grupos metilo en la reacción enzimática de la enzima betaína-homocisteína-metiltransferasa que convierte (a través de la re-metilación) homocisteína a metionina.
- La evidencia que evalúa el uso de la betaína anhidra en pacientes con HST aislada o en combinación con AMM encontrada es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de dos estudios, un estudio observacional y una revisión sistemática de reportes y series de casos. Los estudios encontrados han sido llevados a cabo en un paciente con HST provocada por un defecto del metabolismo de la cobalamina (cblC) y en un grupo de pacientes con HST con deficiencia severa de la enzima MTHFR, pero no se encontraron estudios en pacientes con HST clásica.
- Los resultados de los estudios muestran que el uso de la betaína anhidra en pacientes con HST reduce los niveles de homocisteína y mejora los indicadores de peso, talla, perímetro cefálico, sobrevida, y desarrollo psicomotor. No obstante, se debe tener en cuenta que estos resultados se basan en un bajo nivel de evidencia.
- Finalmente, ante el bajo nivel de evidencia, se tomó en consideración la opinión de la especialista en endocrinología pediátrica. Así, la médica experta reporta



que el uso la betaína es necesario para evitar complicaciones tromboembólicas y, secundarias a estas, la aparición de diversas complicaciones neurológicas, cardíacas, así como también retraso en el crecimiento y desarrollo cognitivo, entre otras. Además, la especialista menciona que, si la enfermedad no se llega a tratar a tiempo, el riesgo de mortalidad es muy elevado. Lo aportado por la especialista se condice con lo observado en la evidencia encontrada.

- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de la betaína anhidra en pacientes con HST asilada o en combinación con AMM. El presente Dictamen Preliminar tiene una vigencia de dos años a partir de la fecha de publicación.



## II. INTRODUCCIÓN

### A. ANTECEDENTES

El presente dictamen expone la evaluación de tecnología de la eficacia y seguridad de betaína. en pacientes con homocistinuria aislada (HCT) o en combinación a acidosis metilmalónica (AMM). Así, la médica endocrinóloga pediatra y genetista. Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la Red Asistencial Rebagliati, en concordancia con la **Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016**, envió al Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación - IETSI la solicitud de uso fuera del Petitorio Farmacológico de producto farmacéutico a ser evaluado, según la siguiente pregunta PICO inicial:

<b>P</b>	Población de 0-18 años con diagnóstico de homocistinuria aislada o con acidemia metilmalónica
<b>I</b>	Betaína anhidra sin excipientes, aprobado por la FDA y EMA. Dosis: 100 mg/kg/día hasta un máximo de 6g/día según la edad y peso del paciente.
<b>C</b>	No existe
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Disminuir eventos trombóticos</li> <li>• Disminuir riesgo cardiovascular.</li> </ul>

Con el objetivo de hacer precisiones respecto a los componentes de la pregunta PICO, se llevaron reuniones técnicas con la médica endocrinóloga pediatra y genetista Ana Cecilia Liliana Bonilla Suárez del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins y representantes del equipo evaluador del IETSI. Las reuniones sostenidas ayudaron para la formulación de la pregunta, estableciéndose como pregunta PICO final la siguiente:

<b>P</b>	Pacientes pediátricos con diagnóstico de homocistinuria aislada o en combinación a acidosis metilmalónica
<b>I</b>	Betaína anhidra sin excipientes
<b>C</b>	Terapia de soporte
<b>O</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eventos tromboembólicos</li> <li>• Eventos adversos</li> <li>• Deterioro neurológico</li> <li>• Calidad de vida</li> <li>• Mortalidad</li> </ul>

## B. ASPECTOS GENERALES

La homocistinuria (HST) es un desorden del metabolismo caracterizado por niveles elevados del aminoácido homocisteína. La homocisteína es un aminoácido compuesto por sulfuro y necesario para la síntesis del aminoácido esencial metionina. En cantidades elevadas, la homocisteína es tóxica para el organismo y provoca diversas complicaciones vasculares y/o neurológicas (Kumar, Sharma, and Singh 2016). Existen diferentes tipos de HST que se caracterizan por la acumulación anormal de homocisteína y sus metabolitos (homocistina, complejo de homocisteína-cisteína, entre otros) en sangre y orina : 1) HST provocada por defectos en el metabolismo intracelular de la cobalamina con la presencia de diferentes grupos de complementación (cblA-J); 2) HST clásica: deficiencia del metabolismo de la metionina caracterizado por un defecto de la enzima cistationina B-sintetasa (CBS) encargada de convertir la homocisteína a cistationina, y 3) deficiencia del metabolismo del folato debido a un defecto en la enzima metiltetrahidrofolato (MTHFR) que convierte el 5-10-metil-tetrahidrofolato en 5-metil-tetrahidrofolato en el proceso de remetilación de la homocisteína (Lawson-Yuen and Levy 2006; Kumar, Sharma, and Singh 2016). Las HST puede presentarse aislada o en combinación con otras manifestaciones clínicas, como la acidemia metilmalónica (AMM).

La HST provocada por desórdenes intracelulares del metabolismo de la cobalamina (DIMC) puede presentarse de manera aislada o en combinación con AMM. Existen varios DIMC que cuentan con mecanismos de acción y características clínicas muy variables. Estos desórdenes resultan de la deficiencia en la síntesis de coenzimas derivadas de vitamina B12: Adenosylcobalamina (AdoCbl), coenzima de la enzima metilmalonil Co-A mutasa, y metilcobalamina (MeCbl), coenzima de la enzima metionina sintetasa. Los DIMC son heredados de manera autosómica recesiva y se diagnostican en individuos sintomáticos en base a información de los signos y síntomas clínicos, bioquímicos, grupo de complementación, e información genética. Existen herramientas de cribado neonatal para detectar la presencia de estos desórdenes previo al desencadenamiento de los síntomas. Para identificar los DIMC se debe primero identificar el fenotipo bioquímico a través de pruebas bioquímicas. Luego, se realizan pruebas para confirmar el diagnóstico de un DIMC específico a través de biopsias o pruebas de genes moleculares. A continuación, la Tabla N°1 presenta la clasificación de los DIMC (Carrillo, Adams, and Venditti 2013).

**Tabla N° 1**

Clasificación de los desórdenes intracelulares del metabolismo de la cobalamina

Fenotipo bioquímico	Grupo de complementación	Gen
Acidemia metilmalónica (deficiencia de AdoCbl)	cblA	MMAA
	cblB	MMAB

	cbID (variante 2)	MMADHC
Combinación de acidemia metilmalónica y homocistinuria (deficiencia de AdoCbl)	cbIC	MMACHC
	cbID	MMADHC
	cbIF	LMBRDI
	cbIJ	ABCD4
Homocistinuria (MeCbl1 deficiencia)	cbID (variante 1)	MMADHC
	cbIE	MTRR
	cbIG	MTR

cbI = cobalamina

Tabla extraída de: (Carrillo, Adams, and Venditti 2013)

La HST aislada y la HST en combinación con AMM se presentan de acuerdo a los grupos de complementación de las DIMC. Por un lado, La HST aislada se presenta en los grupos de complementación cbIE, cbIG, y una variante del cbID. En cada uno de ellos hay un defecto en la coenzima AdoCbl en diferentes momentos del metabolismo de la cobalamina. De ellas, la deficiencia de metilcobalamina secundaria a la deficiencia de metionina sintasa reductasa (cbIE) es más común que la deficiencia de metionina sintetasa (cbIG) y que cbID variante 1. Por otro lado, la HST en combinación con AMM, se presenta en los grupos de complementación cbIC, variantes de cbID, cbIF y cbIJ. La cbIC es el DIMC más común y más estudiado (Carrillo, Adams, and Venditti 2013).

Las complicaciones clínicas de la HST en general varían de acuerdo al origen de la enfermedad. No obstante, la mayoría están relacionadas a complicaciones tromboembólicas (Carrillo, Adams, and Venditti 2013). Los niños que presentan cbIE en los primeros dos años de edad presentan retraso en el crecimiento severo, anemia megaloblástica y manifestaciones neurológicas. Los individuos con cbIG presentan manifestaciones neurológicas y anemia megaloblástica, pero las manifestaciones clínicas difieren según la edad. En el caso de los individuos con cbID variante 1, estos presentan discapacidad cognitiva, signos neurológicos, anemia megaloblástica, y complicaciones tromboembólicas. La cbIC se puede presentar durante la etapa prenatal, después del nacimiento, infancia, adolescencia y adultez. Las manifestaciones clínicas varían de acuerdo a la edad e incluyen retardo de crecimiento intrauterino, microcefalia, retraso en el crecimiento, dificultad para alimentarse, hipotonía, retraso en el desarrollo global, manifestaciones neurológicas y neuropsiquiátricas, entre otras. De acuerdo al tipo de HST y las complicaciones clínicas presentes se establecerá el tratamiento para los pacientes.

El tratamiento de la HST tiene como objetivo general corregir las anomalías bioquímicas provocadas, como controlar los niveles de homocisteína plasmática y celular (Kumar, Sharma, and Singh 2016) y, a largo plazo, mantener los niveles plasmáticos de homocisteína y metionina dentro de sus niveles normales. Existen



diferentes estrategias terapéuticas para la HST que incluyen la suplementación de la betaína, vitamina B12 en forma de hidroxicobalamina, folatos y ácido fólico, y el manejo dietético a través de regímenes alimentarios con bajo contenido proteico. Otras alternativas terapéuticas incluyen la suplementación de metionina, piridoxina y levocarnitina; sin embargo, estas terapias no han sido validadas para su uso en la HST (Carrillo, Adams, and Venditti 2013). Las terapias mencionadas son empleadas de manera individual o en combinaciones que difieren de acuerdo al diagnóstico de HST en cada paciente. La betaína puede ser utilizada en la HST aislada o en la HST combinada con otras manifestaciones clínicas, como la AMM: no obstante, según aspectos teóricos, la betaína tiene un efecto únicamente en los niveles de HST.



### C. TECNOLOGIA SANITARIA DE INTERÉS

La betaína, con nombre químico de trimetilglicina, es un pequeño aminoácido conocido también como glicina betaína. Este aminoácido se puede obtener a partir de diferentes alimentos en forma de betaína o compuestos que contienen colina, y se encuentra en grandes cantidades en el trigo, espinaca, moluscos y betarragas. La absorción de la betaína es rápida y se lleva a cabo en el íleo. Luego de que la betaína haya sido absorbida, su biodisponibilidad en el organismo es alta, llegando a casi el 100% (Ueland, Holm, and Hustad 2005). Este aminoácido puede ser producido de manera endógena en el organismo, principalmente en el hígado y riñones, a partir de la oxidación de colina. El proceso de conversión de colina a betaína se lleva a cabo mediante la reacción enzimática de dos enzimas principales: colina deshidrogenasa y betaína aldehído deshidrogenasa (Ueland, Holm, and Hustad 2005).



La betaína cumple tres funciones principales en el organismo de los humanos. 1) Es un osmolito que se acumula en células medulares renales y otros tejidos para balancear la hipertonicidad extracelular; 2) actúa como chaperona para estabilizar estructuras proteicas en situaciones de desnaturalización; y 3) es un donador de grupos metilos en la reacción enzimática de la enzima betaína-homocisteína-metiltransferasa que convierte (a través de la re-metilación) homocisteína a metionina. En casos en el que las concentraciones de homocisteína se encuentren elevadas en el organismo, hay un aumento en el uso de esta enzima con el objetivo de iniciar el proceso de re-metilación de la metionina a homocisteína (Ueland, Holm, and Hustad 2005).

Se ha reportado una relación entre la concentración de betaína plasmática y algunas moléculas como el ácido fólico y otras vitaminas del complejo B, homocisteína y lípidos plasmáticos. Según lo establecido, la concentración de betaína está directamente asociada con la concentración de ácido fólico. Caso contrario, existe una asociación

inversa entre los niveles de homocisteína y los lípidos plasmáticos. En cuanto a las vitaminas del complejo B, estas actúan en conjunto con la betaína con el objetivo de reducir los niveles elevados de homocisteína.

La betaína para el consumo humano tiene una presentación en polvo, de color blanco y textura granular. Su composición no contiene ningún otro ingrediente aparte de la betaína. Este polvo es muy soluble en agua, soluble en metanol y etanol, y poco soluble cuando los tres compuestos se encuentran combinados. Para su consumo, se debe disolver el polvo de betaína en agua, jugo, leche o fórmula infantil.

En el año 2007 la FDA autorizó la indicación de la betaína como betaína anhidra para el tratamiento de homocistinuria provocada por deficiencia o defectos en la enzima cistationina beta-sintetasa (CBS), la enzima 5,10 metilentetrahidrofolato reductasa, y en el metabolismo de la cobalamina (cb1). En el año 2012 esta autorización fue renovada. La organización establece que la betaína debe ser utilizada como suplemento a otras terapias incluyendo vitamina B6, vitamina B12, folatos y una terapia dietética específica. La dosis diaria recomendada para niños y adultos es de 100mg/kg/día divididos en dos tomas. Respecto a la seguridad del producto, la FDA establece que existen casos aislados de edema cerebral severo asociado a la hipermetioninemia en pacientes con deficiencia de la enzima CBS, el cual es resuelto al discontinuar el tratamiento con betaína.

De igual manera, en el 2007 la EMA aprobó el uso de la betaína como betaína anhidra en pacientes con las mismas indicaciones clínicas establecidas por la FDA. La dosis recomendada para pacientes niños y adultos es de 6 g/día divididos en dos tomas. En pacientes pediátricos menores de tres años la organización recomienda administrar una dosis inicial de 100mg/kg/día y aumentar semanalmente 50mg/kg. La EMA también reporta la aparición de casos aislados de edema cerebral provocados por hipermetioninemia en pacientes con deficiencia de CBS tratados con betaína anhidra.

La betaína como betaína anhidra no cuenta con registro sanitario de DIGEMID que autorice el uso y la venta de este fármaco en el Perú, según consulta realizada en PERUDIS<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Consulta realizada el 20 de marzo de 2017.



### III. METODOLOGIA

#### A. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizó una búsqueda de literatura científica en relación a la eficacia y seguridad del uso de betaína anhidra en pacientes con homocistinuria aislada (HCT) o en combinación de acidosis metilmalónica (AMM). 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 seleccionadas, 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), 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](http://www.clinicaltrials.gov), para identificar estudios primarios en elaboración o que no hayan sido publicados aún.

#### B. TÉRMINOS DE BÚSQUEDA

Para la búsqueda de información que permita responder a la pregunta PICO, se utilizaron los siguientes términos MeSH y de lenguaje libre en las bases de datos consultadas:

Términos MeSH<sup>2</sup>:

- Homocystinuria

Lenguaje libre:

- Methylmalonic academia
- Methylmalonic acidosis
- Homocystinuria
- Betaine
- Methylmalonic academia with homocystinuria- Leber hereditary optic neuropathy

<sup>2</sup> MeSH: Medical Subject Headings

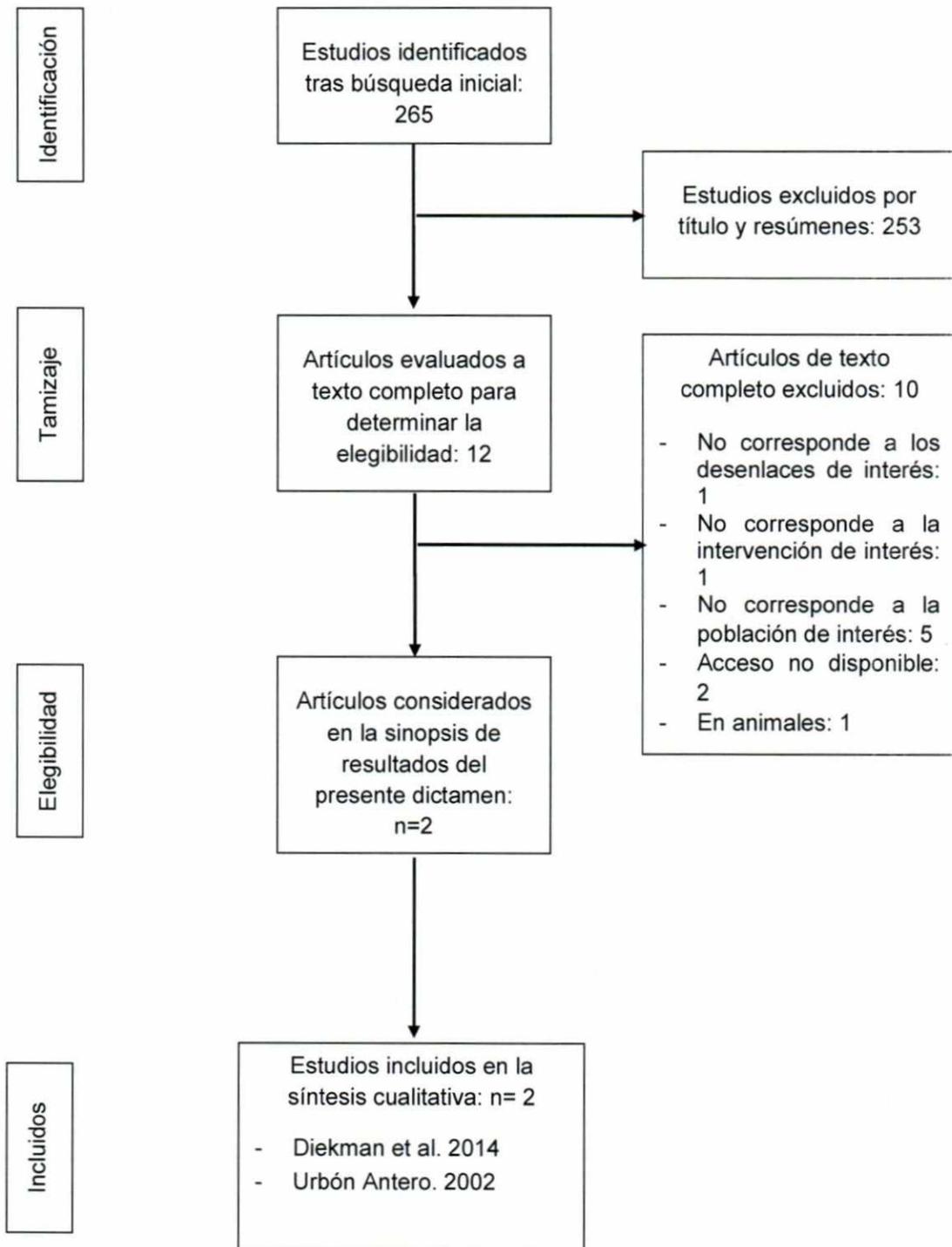
### C. CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD

Se consideraron los estudios que evaluaron específicamente el uso de betaína anhidra para el tratamiento de HCT aislada o en combinación con AMM. 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.



#### IV. RESULTADOS

##### FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE BIBLIOGRAFIA ENCONTRADA



## A. SINOPSIS DE LA EVIDENCIA

Se realizó la búsqueda bibliográfica y de evidencia científica que sustente el uso de betaína en pacientes pediátricos con homocistinuria (HCT) aislada o en combinación con academia metilmalónica (AMM). Luego de revisar un total de 265 referencias, un total de 12 artículos fueron revisados a texto completo de los cuales sólo dos referencias fueron finalmente seleccionadas para ser analizadas, al ser las únicas que respondían a nuestra pregunta PICO en evaluación.

A continuación, se detalla el resumen de los hallazgos según el tipo de evidencia científica encontrada para sustentar el uso de betaína en pacientes con HST aislada o en combinación con AMM.

### Revisiones sistemáticas con meta-análisis:

- Diekman et al. 2014. Survival and Psychomotor Development with Early Betaine Treatment in Patients with Severe Methylentetrahydrofolate Reductase Deficiency

### Ensayos clínicos:

La búsqueda no identificó ensayos clínicos relevantes a la pregunta PICO de interés.

### Ensayos Clínicos no publicados:

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

### Estudios observacionales:

- Urbón Artero et al. 2002 "Aciduria metilmalónica con homocistinuria de inicio neonatal: mejoría bioquímica con betaína."

## B. DESCRIPCIÓN Y EVALUACIÓN DE LA EVIDENCIA

### i. REVISIONES SISTEMÁTICAS Y META- ANÁLISIS

#### **Diekman et al. 2014. Survival and Psychomotor Development with Early Betaine Treatment in Patients with Severe Methylentetrahydrofolate Reductase Deficiency**

El presente estudio es una revisión sistemática y meta-análisis de reportes de casos y series de casos del uso de betaína en pacientes con HST provocada por la deficiencia de la enzima 5-10-metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). El objetivo del estudio fue evaluar el efecto del tratamiento con betaína en el desarrollo y sobrevida de los



pacientes con deficiencia severa de esta enzima. Es importante mencionar que los pacientes con HST provocada por la deficiencia severa de la enzima MTHFR representa solo una población de pacientes con HST, por lo que no es posible asumir que todos los pacientes con HST van a responder de la misma manera al tratamiento.

La búsqueda de estudios de esta revisión sistemática se llevó a cabo en tres buscadores. Los criterios de inclusión establecidos fueron pacientes con deficiencia severa de MTHFR tratados con betaína, o familias de dos o más pacientes con deficiencia severa de MTHFR de los cuales por lo menos uno había recibido betaína. Los desenlaces medidos fueron mortalidad y desarrollo psicomotor. Además, se midió el efecto del momento de inicio de la suplementación en los desenlaces. El momento fue definido como "temprano", si es que se inició antes de que un paciente no tratado falleciera (<16 días), o "retrasado," si es que el tratamiento se inició después de este punto de corte. Se llevaron a cabo comparaciones entre el grupo que recibió el tratamiento de betaína (100mg/kg/día) (26 pacientes) y el grupo que no recibió tratamiento (10 pacientes).

Se identificaron 15 reportes de casos y series de casos, con una población total de 36 pacientes. Los resultados muestran el tratamiento con betaína se encuentra asociado a un aumento en la sobrevida, con una significancia estadística de  $p < 0.001$ . Esto se debe a que en el grupo de pacientes no tratados fallecieron nueve de diez pacientes, mientras que en el grupo de tratamiento con betaína fallecieron dos de 26 pacientes, de los cuales uno ya mostraba deterioro neurológico y dificultad respiratoria al momento de iniciar el tratamiento. De acuerdo al momento de inicio del tratamiento, ninguno de los pacientes que iniciaron el tratamiento de manera temprana fallecieron, mientras que en el grupo de pacientes que iniciaron el tratamiento de manera retrasada fallecieron dos pacientes. Estos resultados fueron presentados en curvas de análisis de Kaplan-Meier. Respecto al desarrollo psicomotor, este fue evaluado en 34 de los 36 pacientes incluidos en la revisión sistemática. Los resultados muestran que en los pacientes en los cuales se inició el tratamiento de manera temprana, ninguno de ellos presentó retraso en el desarrollo psicomotor, mientras que en los pacientes que iniciaron el tratamiento de manera retardada o que no recibieron el tratamiento, ninguno presentó un desarrollo psicomotor adecuado. Los resultados de las dos variables presentan únicamente el valor  $p$ , pero no la medida del efecto.

Así, los resultados de la revisión sistemática parecen mostrar que la suplementación de betaína tiene un efecto beneficioso en la sobrevida y desarrollo psicomotor de pacientes con homocistinuria provocada por la deficiencia de la enzima MTHFR. No obstante, se desconoce la medida del efecto de los resultados, por lo que no se puede concluir si es que son clínicamente significativos. Asimismo, es importante mencionar que se realizó un meta-análisis utilizando un análisis de Kaplan-Meier para obtener una sola visión de la eficacia del tratamiento. Esto puede resultar riesgoso a la hora de interpretar los resultados debido a que la población de los diferentes estudios no es homogénea, no hay controles, cegamiento, control por placebo, y la dosis de



tratamiento varía. Sin embargo, al tratarse de una enfermedad innata del metabolismo, la agrupación no genera tantos inconvenientes en la interpretación de los resultados debido a que en este tipo de enfermedades las poblaciones suelen ser homogéneas, las dosis recomendadas son parecidas, y el cegamiento del tratamiento no influye en los desenlaces. Adicionalmente, la prevalencia de la HST es muy baja, por lo que es muy difícil establecer una cohorte de esta población, por lo que se podría justificar la agrupación de diferentes estudios. En cuanto a la intervención, se debe recalcar que es posible que el efecto no se deba únicamente a la suplementación de betaína, sino también a los otros suplementos comúnmente empleados en esta enfermedad, como la cobalamina y ácido fólico. Respecto a la calidad metodológica de la revisión sistemática, se considera que esta es baja, debido a que no se hace referencia a la selección de estudios y extracción de datos por duplicado, no se presentan las medidas del efecto de los resultados, y no presenta un análisis de la calidad de evidencia de los estudios incluidos, por lo que se desconoce la calidad de sus resultados. Además, es importante tener en cuenta que los estudios incluidos son todos series de casos o reporte de casos, que son estudios que presentan baja calidad de evidencia. Finalmente, debido a que es la única revisión sistemática encontrada que evalúa el efecto de la betaína en la HS, se recomienda que estos resultados sean considerados en el presente dictamen preliminar; no obstante, es importante tener precaución a la hora de interpretar estos resultados para la toma de decisiones, ya que tanto la calidad metodológica de la revisión sistemática como los estudios incluidos en ésta es baja.

## ii. ESTUDIOS OBSERVACIONALES

### **Urbón Artero et al. 2002 "Aciduria metilmalónica con homocistinuria de inicio neonatal: mejoría bioquímica con betaína."**

Este reporte de caso presenta el caso de un infante con diagnóstico de HST con AMM provocada por un desorden intracelulares del metabolismo de la cobalamina (DIMC) cblC. El paciente contaba con niveles muy elevados de ácido metilmalónico y homocisteína en orina, niveles elevados de homocisteína en sangre, y niveles disminuidos de metionina. El tratamiento empleado inició con la suplementación de hidroxocobalamina, carnitina oral y una dieta con fórmula exenta de metionina, treonina, valina y bajo contenido de isoleucina. A los tres meses, se añadió betaína al tratamiento en una dosis de 3g/día. El tratamiento estaba compuesto por dieta hipoproteica, hidroxocobalamina (1mg/48 horas), carnitina (50mg/kg/día) y betaína (4g/día). Se midieron los niveles de homocistinuria, homocisteína plasmática, peso, longitud, y perímetro cefálico. Las últimas tres variables fueron medidas según el percentil (P) para la edad en el que se encontraban los pacientes pediátricos.



Al iniciar el tratamiento sin suplementación de betaína se observó una normalización de los niveles de ácido metilmalónico (AMM) y homocistinuria, pero la HST se mantuvo elevada, y los percentiles de peso, longitud y perímetro cefálico se mantuvieron por debajo del P10. El tratamiento con suplementación de betaína en una dosis de 3g/día se inició a los tres meses de edad. Los resultados mostraron una reducción de los niveles de homocisteína y HST a los dos meses de haber iniciado la suplementación de betaína. A partir de los cinco meses de suplementación con betaína se observó una reducción considerable de los indicadores mencionados. Esta reducción se mantuvo hasta los 11 meses de tratamiento con betaína. Similarmente, los indicadores de percentiles de peso, longitud y perímetro cefálico mejoraron considerablemente al iniciar el tratamiento con betaína y se mantuvo durante los 11 meses de suplementación de betaína. Específicamente, la variación de los percentiles luego de 11 meses de tratamiento para la variable peso fue del P<10- P20, para la variable longitud fue del P<10-P25, y para la variable perímetro cefálico fue del P<10-P75. Los autores reportaron los resultados en gráficos, por lo que se desconocen los valores exactos de los mismos.



El presente reporte de caso muestra que la inclusión de la betaína dentro del tratamiento de la HST y MMA tiene un efecto beneficioso en los niveles de homocisteína, homocistinuria, y percentiles de peso, talla y perímetro cefálico. No obstante, este reporte cuenta con severas limitaciones. Los estudios de tipo series de casos o reporte de casos, cuenta con varias limitaciones propias de su diseño. De hecho, las series o reportes de casos son estudios que se encuentran en el nivel más bajo de la pirámide de niveles de evidencia científica. Esto se debe a que son estudios únicamente descriptivos, no controlan variables por lo que no se pueden determinar relaciones de causa-efecto, los resultados no se pueden generalizar a la población en estudio, y son estudios subjetivos en donde la interpretación del investigador puede alterar los resultados. Adicionalmente, este artículo presente el reporte de un caso único, lo que disminuye aún más la validez de los resultados encontrados. Asimismo, se debe tener en cuenta que la intervención descrita en este artículo incluye no solo a betaína de manera individual, sino que además está acompañada por otros suplementos como vitamina B12 y carnitina. Por lo tanto, la evidencia que presenta esta investigación no permite responder de manera precisa a la pregunta PICO de interés del presente dictamen. No obstante, debido a que este estudio es el único encontrado en esta enfermedad, se recomienda que sus resultados sean tomados en consideración, pero con precaución en la toma de decisión sobre el tratamiento a utilizar en pacientes con HST y AMM.

## V. DISCUSIÓN

La presente evaluación de tecnología sanitaria muestra la evidencia encontrada a la fecha (marzo 2017) con respecto al uso de betaína anhidra en pacientes pediátricos con homocistinuria (HST) aislada o en combinación con acidosis metilmalónica (AMM). Así, la evidencia considerada para el presente dictamen incluye un estudio observacional de tipo reporte de caso (Urbón Artero et al. 2002) que presenta el caso de un paciente pediátrico con HST y AMM provocada por un desorden intracelular del metabolismo de la cobalamina que recibió tratamiento con betaína, y una revisión sistemática que evalúa el efecto de la betaína en pacientes con HST aislada provocada por la deficiencia severa de la enzima 5-10-metil-tetrahidrofolato reductasa (MTHFR). No se encontraron guías de práctica clínica ni ensayos clínicos que respondan directamente a la pregunta PICO en investigación.

Los estudios incluidos en el dictamen muestran que la suplementación de betaína reduce los niveles de homocistinuria y mejora los indicadores de peso, talla, perímetro cefálico, sobrevida, y desarrollo psicomotor. Los resultados del reporte de casos mostraron que una dosis de 3g/día de betaína reduce los niveles AMM y HST luego de cinco meses de suplementación. Además, los autores reportaron una mejora considerable de los indicadores de percentiles de peso, longitud y perímetro cefálico con el tratamiento de betaína. En el caso de la revisión sistemática, la agrupación de resultados de varios reportes y series de casos mostró que la suplementación de betaína tiene un efecto beneficioso en el desarrollo psicomotor y el aumento de la sobrevida. Sin embargo, es importante tener en cuenta que ambos estudios tienen poca validez para establecer causalidad en relación al uso de la betaína y la disminución o mejora de HST. Adicionalmente, la revisión sistemática es de baja calidad metodológica. Por lo expuesto, no se puede concluir el efecto de la betaína en la HST.

Adicionalmente, se debe mencionar que los estudios encontrados han sido llevados a cabo en un paciente con HST provocada por un defecto del metabolismo de la cobalamina (cblC) y en un grupo de pacientes con HST con deficiencia severa de la enzima MTHFR. No se incluyó ningún estudio que utilice betaína como tratamiento en pacientes con HST clásica. Aunque existe una gran diferencia en la fisiopatología de cada tipo de HST, es importante resaltar que el efecto de la betaína radica en el proceso de re-metilación de la homocisteína a metionina, sin importar la causa que ha generado niveles elevados de homocisteína. Por lo expuesto, se cree posible extrapolar los resultados encontrados en los pacientes con diagnóstico de HST clásica provocada por la deficiencia de la enzima cistationina beta sintetasa (CBS).

Si bien la betaína anhidra ha mostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la HST, es importante tener en cuenta que, en los estudios encontrados y en la práctica clínica el tratamiento de las HST está conformado por la combinación de



varios suplementos incluyendo a la cobalamina, ácido fólico, carnitina, betaína, entre otros. Debido a ello, no es posible atribuir los resultados de los estudios a los efectos de la betaína de manera individual, por lo que estos deben ser tomados con precaución para la toma de decisiones sobre la mejor estrategia terapéutica a utilizar.

Adicionalmente, los estudios encontrados presentan ciertas limitaciones metodológicas por ser estos estudios observacionales de tipo reportes de caso o series de caso, tanto en relación a los estudios que incluye la revisión sistemática en el presente dictamen como el artículo de reporte de caso también incluido en el presente dictamen. Estos diseños de estudio se caracterizan por no presentar grupo control, cegamiento, control por placebo, y por presentar dosis muy variadas. No obstante, en las enfermedades innatas del metabolismo, como es el caso de la HST, los pacientes presentan características clínicas muy similares entre sí, el tratamiento indicado es parecido para todos los pacientes, y el cegamiento de los evaluadores no influye en los desenlaces clínicos, por lo que se podría subvaluar la severidad de estas limitaciones. Además, se debe tener en cuenta que, debido a la baja prevalencia de la enfermedad, formar una cohorte o una población con un tamaño de muestra representativo de pacientes con HST tomaría mucho tiempo, por lo que los reportes y series de casos son una forma viable de evaluar el efecto de diferentes terapias para el tratamiento de estas enfermedades.

Existen tres causas principales de HST: defectos del metabolismo intracelular de la cobalamina, deficiencia de la enzima MTHFR, y deficiencia de la enzima CBS. Según aspectos teóricos, la betaína actúa directamente en el proceso de re-metilación de la homocisteína hacia metionina mediante la enzima metionina sintetasa. Durante este proceso, la betaína tiene la función de donar un grupo metil para la formación de la metionina. La HST provocada por defectos del metabolismo intracelular de la cobalamina, genera un defecto de la producción de la coenzima metilcobalamina. Esta coenzima es necesaria para que la enzima metionina sintetasa cumpla su función de convertir la homocisteína a metionina. Debido a ello, la ausencia de esta enzima genera la acumulación de niveles elevados de homocisteína. Asimismo, la HST provocada por la deficiencia de la enzima MTHFR, genera que el 5-10-metil-tetrahidrofolato no pueda ser convertido a 5-metil-tetrahidrofolato. Esta molécula también es un donador del grupo de metilo para la re-metilación de la homocisteína, por lo que la ausencia de esta enzima no permite la conversión de homocisteína a metionina, por la cual se acumulan niveles elevados de homocisteína. Adicionalmente, la HST clásica producida por deficiencia de la enzima CBS, la homocisteína no es capaz de formar cistationina y luego cisteína, razón por la cual se acumulan niveles elevados de homocisteína. En base a aspectos teóricos, en ninguna de las causas de la HST descritas, el mecanismo de acción de la betaína ayuda de manera directa a solucionar el defecto existente. Sin embargo, se ha conversado con una especialista en pediatría y se ha visto en la evidencia que la suplementación de betaína tiene como objetivo saturar a la célula y potenciar la reacción enzimática de la enzima metionina



sintetasa para convertir la homocisteína en metionina, y así reducir la HST, por lo cual se estaría tratando la consecuencia de los niveles elevados de homocisteína per se y no los diferentes mecanismos específicos detrás de esta elevación. Por lo tanto, existen plausibilidad biológica que sustente el uso de la betaína en pacientes pediátricos con HST. Es importante mencionar que no existen otras alternativas terapéuticas específicas para la disminución de la HST, por lo que el tratamiento con betaína podría ser una terapia efectiva para esta enfermedad.

Finalmente, la escasa evidencia científica encontrada sobre el uso de betaína anhidra en pacientes pediátricos HST aislada o combinada con AMM no permite formular conclusiones sobre cuál es el mejor tratamiento a emplear. Por ello, se acude a la opinión de una especialista en pediatría del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, la Dra. Cecilia Bonilla. Se incluyó únicamente la opinión de una experta en pediatría debido a que la HST es una enfermedad rara y de muy baja prevalencia, por lo que no muchos médicos de la institución han tratado a pacientes pediátricos con esta patología. La médica especialista reporta que los pacientes pediátricos que no reciban tratamiento van a presentar complicaciones tromboembólicas y, secundarias a estas, la aparición de diversas complicaciones neurológicas, cardíacas, retraso en el crecimiento y desarrollo cognitivo, síndrome urémico hemolítico, postración, microangiopatía trombótica con capacidad de generar necrosis a nivel de los tejidos, entre otras. Asimismo, la especialista menciona que, si la enfermedad no se llega a tratar a tiempo, el riesgo de mortalidad es muy elevado. Además, la experta en pediatría tiene la opinión de que la betaína, en conjunto con otras terapias como la dieta hipoproteica y la suplementación de cobalamina, carnitina y ácido fólico, es el mejor método terapéutico a emplear en pacientes con HST aislada o combinada con AMM, ya que reduce los niveles de homocisteína en sangre y evitan los efectos tóxicos que este aminoácido tiene en el organismo. Debido a que no hay otra opción de tratamiento para reducir los niveles de HST disponible en el petitorio farmacológico de EsSalud, se aprueba el uso de la betaína en pacientes con HST aislada o en combinación con AMM. Finalmente, es importante mencionar que la población pediátrica es una población vulnerable que requiere de un adecuado tratamiento farmacológico que permita un desarrollo físico y cognitivo óptimo durante la etapa crítica de la infancia.



## VI. CONCLUSIONES

- En la presente evaluación de tecnología sanitaria se presenta la evidencia recabada sobre el uso de betaína anhidra en pacientes pediátricos con homocistinuria (HST) aislada o en combinación con acidosis metilmalónica (AMM). La evidencia encontrada que evalúa el uso de la betaína en pacientes pediátricos con HST es escasa. Se ha identificado evidencia proveniente de un estudio observacional y una revisión sistemática de reportes y series de casos.
- El reporte de casos muestra que una dosis de 3g/día de betaína anhidra se reduce los niveles AMM y HST luego de cinco meses de suplementación, además, mejoran los indicadores de percentiles de peso, longitud y perímetro cefálico. La agrupación de resultados de varios reportes y series de casos en la revisión sistemática mostró que la suplementación de betaína anhidra tiene un efecto beneficioso en el desarrollo psicomotor y el aumento de la sobrevida. La calidad de evidencia de los estudios incluidos es baja.
- Si bien la betaína anhidra ha mostrado tener efectos beneficiosos en el tratamiento de la HST, es importante tener en cuenta que el tratamiento de las HST está conformado por la combinación de varios suplementos incluyendo a la cobalamina, ácido fólico, carnitina, entre otros. Por esta razón, no es posible atribuir los resultados de los estudios a los efectos de la betaína anhidra de manera individual, por lo que estos deben ser tomados con precaución para la toma de decisiones sobre la mejor estrategia terapéutica a utilizar.
- Adicionalmente, los estudios incluidos presentan ciertas limitaciones metodológicas debido a que se incluyen dentro del análisis descriptivo a estudios observacionales de tipo reporte de caso o serie de caso. No obstante, en las enfermedades innatas del metabolismo, como es el caso de la HST, los pacientes presentan características clínicas muy similares entre sí, el tratamiento indicado es parecido para todos los pacientes, y el cegamiento de los evaluadores no influye en los desenlaces clínicos, por lo que se podría subvaluar la severidad de estas limitaciones.
- En base a aspectos teóricos, en ninguna de las causas de la HST el mecanismo de acción de la betaína anhidra ayuda de manera directa a solucionar el defecto existente. Sin embargo, la suplementación de betaína tiene como objetivo saturar a la célula y potenciar la reacción enzimática de la enzima metionina sintetasa para convertir la homocisteína en metionina, y así reducir la HST. Además, no existen otras alternativas terapéuticas específicas para la disminución de la HST, por lo que el tratamiento con betaína podría ser una terapia efectiva para esta enfermedad.



- Los expertos en pediatría reportan que el uso de betaína, en conjunto con otras terapias como la dieta hipoproteica y la suplementación de cobalamina, carnitina y ácido fólico, es el mejor método terapéutico a emplear en pacientes en pacientes con HST aislada o en combinación con AMM, con el objetivo de prevenir complicaciones tromboembólicas y, secundarias a estas, la aparición de diversas complicaciones neurológicas, cardíacas, retraso en el crecimiento y desarrollo cognitivo, síndrome urémico hemolítico, postración, microangiopatía trombótica con capacidad de generar necrosis a nivel de los tejidos, entre otras.
- Por lo expuesto, el Instituto de Evaluación de Tecnologías en Salud e Investigación – IETSI, aprueba el uso de betaína anhidra en pacientes con HST aislada o en combinación con AMM, 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.



## VII. RECOMENDACIONES

Se recomienda que luego de usado el tratamiento con betaína anhidra el médico tratante reporte los resultados clínicos obtenidos al Comité Farmacoterapéutico correspondiente y al IETSI. Cada informe debe incorporar la siguiente información:

### Desenlaces Clínicos a reportar:

- Determinación cuantitativa de aminoácidos (homocisteína y metionina)
- Evaluación nutricional trimestral (peso/edad y talla/edad)
- Evaluación clínica trimestral
- Niveles de vitamina B12
- Amonio plasmático (en caso presente homocistinuria combinada con acidemia metil-malónica)
- Gasometría venosa o arterial (en caso presente homocistinuria combinada con acidemia metil-malónica)
- Ácidos orgánicos en orina (en caso presente homocistinuria combinada con acidemia metil-malónica)



## VIII. BIBLIOGRAFÍA

Carrillo, Nuria, David Adams, and Charles P. Venditti. 2013. Disorders of Intracellular Cobalamin Metabolism. University of Washington, Seattle. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1328/>.

Kumar, Tarun, Gurumayum Suraj Sharma, and Laishram Rajendrakumar Singh. 2016. "Homocystinuria: Therapeutic Approach." *Clinica Chimica Acta; International Journal of Clinical Chemistry* 458 (July): 55–62. doi:10.1016/j.cca.2016.04.002.

Lawson-Yuen, Amy, and Harvey L. Levy. 2006. "The Use of Betaine in the Treatment of Elevated Homocysteine." *Molecular Genetics and Metabolism* 88 (3): 201–7. doi:10.1016/j.ymgme.2006.02.004.

Ueland, Per Magne, Pål I. Holm, and Steinar Hustad. 2005. "Betaine: A Key Modulator of One-Carbon Metabolism and Homocysteine Status." *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 43 (10): 1069–75. doi:10.1515/CCLM.2005.187.

Urbón Artero, A., J. Aldana Gómez, C. Reig del Moral, C. Nieto Conde, and B. Merinero Cortés. 2002. "Aciduria Metilmalónica Con Homocistinuria de Inicio Neonatal: Mejoría Bioquímica Y Clínica Con Betaína." *Anales de Pediatría* 56 (4): 337–41. doi:10.1016/S1695-4033(02)77813-2.



## ANEXO N° 1: CONDICIONES DE USO

El paciente a ser considerado para recibir betaína anhídrica, 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):

<b>Diagnóstico/condición de salud</b>	Paciente pediátrico con diagnóstico de homocistinuria aislada o en combinación a acidemia metilmalónica
<b>Grupo etario</b>	Pacientes menores de 18 años
<b>Tiempo máximo que el Comité Farmacoterapéutico aprueba el uso del medicamento en cada paciente</b>	12 meses
<b>Condición clínica del paciente para ser apto de recibir el medicamento</b>	Niveles de homocisteína por encima de los valores de referencia establecidos por el laboratorio en donde se realiza la prueba.
<b>Presentar la siguiente información adicional debidamente documentada en el expediente del paciente de solicitud del medicamento</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Niveles de metionina sérica</li> <li>- Niveles de cisteína sérica</li> <li>- Proteínas totales y fraccionadas</li> <li>- Dosaje de vitamina B12</li> <li>- Perfil hematológico</li> <li>- Perfil bioquímico</li> <li>- Perfil de hierro</li> <li>- Valoración nutricional (peso/edad y talla/edad)</li> <li>- Amonio plasmático**</li> <li>- Gasometría venosa o arterial**</li> <li>- Ácidos orgánicos en orina**</li> </ul>
<b>Presentar la siguiente información debidamente documentada a los seis meses y al término de la administración del tratamiento y al seguimiento con el Anexo N° 07 de la Directiva N° 003-IETSI-ESSALUD-2016</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Determinación cuantitativa de aminoácidos (homocisteína y metionina)</li> <li>- Evaluación nutricional trimestral (peso/edad y talla/edad)</li> <li>- Evaluación clínica trimestral</li> <li>- Niveles de vitamina B12</li> <li>- Amonio plasmático**</li> <li>- Gasometría venosa o arterial**</li> <li>- Ácidos orgánicos en orina**</li> </ul>

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

\*\*En caso presente homocistinuria combinada con acidemia metil-malónica.

