

# Utilidad de los tratamientos dietéticos en los trastornos del metabolismo de la Lisina

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias.  
Osteba

INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN



Red Española de Agencias de Evaluación  
de Tecnologías y Prácticas de Salud del Ecosistema Salud



EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD



# Utilidad de los tratamientos dietéticos en los trastornos del metabolismo de la Lisina

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias.  
Osteba

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



**Eusko Jaurlaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia**

Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco

Vitoria-Gasteiz, 2013

Un registro bibliográfico de esta obra puede consultarse en el catálogo de la Biblioteca General del Gobierno Vasco: <http://www.bibliotekak.euskadi.net/WebOpac>

Edición: 1.ª, julio 2013

Internet: <http://publicaciones.administraciones.es>

Edita: Eusko Jauriaritzaren Argitalpen Zerbitzu Nagusia  
Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco  
c/ Donostia-San Sebastián, 1 - 01010 Vitoria-Gasteiz

Fotocomposición: Composiciones RALI, S.A.  
Particular de Costa, 8-10, 7.ª - 48010 Bilbao

NIPO: 725-13-010-0 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad)

Este documento se ha realizado al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Economía y Competitividad, y el Departamento de Salud del Gobierno Vasco (OSTEBA), en el marco del desarrollo de actividades de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías y Prestaciones del SNS, financiadas por el Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

Para citar este informe:

**Rico Iturrioz R, Güemes Careaga Itziar, Galnares Cordero Lorea.** Utilidad de los tratamientos dietéticos en los trastornos del metabolismo de la Lisina. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco; 2013. **Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.** OSTEBA



## Índice de Autores

**Rosa Rico Iturrioz.** Investigadora del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

**Itziar Güemes Careaga.** Investigadora del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

**Lorea Galnares Cordero.** Documentalista del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Planificación, Ordenación y Evaluación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco / Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

## Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses en relación con este informe.

## Gestión del proyecto

La gestión del proyecto y el apoyo administrativo se ha llevado a cabo por Rosana Fuentes Gutiérrez, M<sup>a</sup> Asun Gutiérrez Iglesias y Ana Belén Arcellares Díez, del Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias del País Vasco (OSTEBA). Dirección de Investigación e Innovación Sanitaria. Departamento de Salud. Gobierno Vasco/Eusko Jaurlaritza. Vitoria-Gasteiz (Araba/Álava). España.

## Agradecimientos

**A Luis Martínez Alcorta,** médico del Registro de Enfermedades Raras del Departamento de Salud del Gobierno Vasco, por su ayuda en la búsqueda bibliográfica.

Este documento completo está disponible en

[http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/tratmetab\\_lisina.pdf](http://www9.euskadi.net/sanidad/osteba/datos/tratmetab_lisina.pdf)

**Autora para correspondencia**

rosarico-osteba@ej-gv.es (Rico, Rosa)



# Índice

<b>Resumen estructurado</b>	11
<b>Laburpen egituratua</b>	13
<b>Structured summary</b>	15
<b>I. Introducción</b>	17
<b>II. Objetivos</b>	21
<b>III. Metodología</b>	23
<b>IV. Resultados</b>	27
<b>V. Conclusiones</b>	35
<b>VI. Referencias</b>	37
<b>VII. Anexos</b>	39
<b>Anexo VII.1. Estrategia de búsqueda</b>	39
<b>Anexo VII.2. Estudios incluidos</b>	40



# Resumen estructurado

**Título:** Utilidad de los tratamientos dietéticos en los trastornos del metabolismo de la Lisina.

**Autores:** Rico Iturrioz R, Güemes Careaga I, Galnares Cordero L.

**Tecnología:** Tratamiento

**Palabras clave:** MeSH: «Hiperlisinemia». «Hyperammonemia»

**Otras palabras clave:** Lysinuric protein intolerance. Lysine free, Free form lysine, Free lysine, L-citrulline, L-Lysine.

**Fecha:** Febrero 2013

**Páginas:** 48

**Referencias:** 15

**Lenguaje:** castellano, resúmenes en castellano, euskera e inglés.

## Introducción

La Hiperlisinemia es un trastorno hereditario caracterizado por elevados niveles de aminoácido Lisina. La Hiperlisinemia habitualmente no causa problemas de salud, y la mayoría de las personas con elevados niveles de Lisina no son conscientes de que tienen esa condición. Con muy poca frecuencia las personas con Hiperlisinemia tienen discapacidad intelectual o minusvalía. La Hiperlisinemia está causada por mutaciones en el gen AASS con un patrón hereditario autosómico recesivo. Su incidencia es desconocida.

Hoy en día, el tratamiento nutricional es una de las formas de manejo más frecuentemente utilizado para esta enfermedad. Consiste en una dieta hipoproteica restringiendo lisina y suplementos de aminoácidos exentos de lisina junto con vitaminas y minerales.

Según el aminoácido eliminado o limitado, estas fórmulas se pueden clasificar en diferentes tipos. Las referidas a la pregunta que nos ocupa son las fórmulas exentas de lisina (AEAL) para el tratamiento de la Hiperlisinemia por deficiencia de la proteína bifuncional 2-aminoadípico-semialdehidossintasa.

También hay que abordar otros trastornos derivados de la Hiperlisinemia como la Hiperammonemia y sus consecuencias.

## Objetivos

Conocer la seguridad y efectividad del uso de Fórmulas exentas de lisina en la Hiperlisinemia, del uso de los módulos de L-citrulina y de l-lisina en la intolerancia hereditaria a la lisina por trastorno de transportador de aminoácidos dibásicos y del uso de módulos de L-citrulina en el caso de Hiper-

moniemia, con el fin de establecer recomendaciones de cara a la permanencia, exclusión o inclusión en la cartera de servicios.

### **Métodología**

Revisión sistemática de la literatura científica: definición de las preguntas clínicas en formato PICO, diseño de la estrategia de búsqueda, criterios de selección de los estudios en función de los componentes de las preguntas PICO, evaluación de su calidad y síntesis de la evidencia en tablas.

**Análisis económico:** SI **(NO)** **Opinión de expertos:** SI **(NO)**

### **Resultados**

Los estudios seleccionados aportan evidencias de muy baja calidad para demostrar la efectividad y seguridad de las intervenciones mediante dietas y suplementos en los trastornos del metabolismo de la lisina.

### **Contextualización / Discusión**

Al tratarse de una enfermedad rara, poco prevalente y grave sería adecuado tener en cuenta la información procedente de los estudios de series de casos y caso único, así como de las revisiones basadas en las experiencias y conocimiento de los autores, para decidir sobre la inclusión o no en la Cartera de Prestaciones. Se precisa mayor esfuerzo investigador en las enfermedades metabólicas y aumentar la calidad metodológica de los estudios experimentales.

### **Conclusiones**

No es posible establecer una recomendación contundente sobre la necesidad de mantener o retirar estos productos de la Cartera de Prestaciones cuando están prescritos para ese grupo de pacientes. Desde el punto de vista clínico se podrán tomar decisiones sobre tipo de dietas y suplementos siempre adaptados a las condiciones individuales de los y las pacientes.

# Laburpen egituratua

**Izenburua:** Lisinaren metabolismo-nahasmenduetan tratamendu dietetikoek duten erabilera

**Egileak:** Rico Iturrioz R, Güemes Careaga I, Galnares Cordero L.

**Teknologia:** Tratamendua

**MeSH gako-hitzak:** «Hiperlisinemia». «Hyperammonemia».

**Beste gako-hitz batzuk:** Lysinuric protein intolerance. Lysine free, Free form lysine, Free lysine, L-citrulline, L-Lysine.

**Data:** 2013ko otsaila

**Orrialdeak:** 48

**Aipamenak:** 15

**Hizkuntza:** gaztelania; laburpena gaztelaniaz, euskaraz eta ingelesez

## Hitzazurrea

Hiperlisinemia nahasmendu hereditarioa da, eta lisina aminoazidoaren maila handiak ditu ezaugarri. Hiperlisinemiak normalean ez du osasun-arazorik eragiten, eta lisina-maila handiak dituzten pertsona gehienek ez dakite kondizio hori dutela. Oso gutxitan, Hiperlisinemia duten pertsonak desgaitasun intelektuala edo minusbalotasuna izan dezakete. Hiperlisinemia AASS geneko mutazioek eragin ohi dute, eredu hereditario autosomiko errezesiboarekin. Intzidentzia ezezaguna du.

Gaur egun, nutrizio-tratamendua da, hain zuzen ere, gaixotasun horretarako gehien erabiltzen diren manei-moduetako bat. Lisina murriztean eta lisinarik gabeko aminoazidoen gehigarriak, bitaminak eta mineralak erans-tean oinarritutako dieta hipoproteikoan datza.

Ezabatutako edo mugatutako aminoazidoaren arabera, formula horiek hainbat motatan sailka daitezke. Dagokigun galderari buruzkoak lisinarik gabeko formulak dira (AEAL), 2-aminoadipiko-semialdehido-sintasa proteina bifuntzionalaren gabeziagatiko Hiperlisinemiaren tratamendurako.

Hiperlisinemiaren ondoriozko bestelako nahasmenduei eta horien ondorioei buruz ere hitz egin behar da, esate baterako, Hiperamoniemiari buruz.

## Helburua

Honako hauen segurtasuna eta eraginkortasuna ezagutzea: Hiperlisinemia lisinarik gabeko formulak erabiltzea, L-zitrulinaren eta l-lisinaren moduluak erabiltzea aminoazido dibasikoen garraio-nahasmenduagatiko lisina-intolerantzia hereditarioan, eta L-zitrulinaren moduluak erabiltzea Hiperamoniemiaren kasuan; zerbitzu-zorroan uzteari, hortik ateratzeari eta

horretan txertatzeari dagokienez hainbat gomendio ezartzea izango litzateke horren helburua.

## **Metodologia**

Literatura zientifikoaren berrikuspen sistematikoa: Galdera klinikoen zehaztapena PICO formatuan, bilaketa-estrategiaren diseinua, azterlanak PICO galderen osagaien arabera hautatzeko irizpideak, azterlan horien kalitatearen ebaluazioa, eta ebidentziaren sintesia tauletan.

**Analisi ekonomikoa:** BAI (EZ) **Adituen iritzia:** BAI (EZ)

## **Emaitzak**

Hautaturiko azterlanek oso kalitate txikiko ebidentziak ekartzen dituzte dieten eta gehigarrien bitarteko esku-hartzeek lisinaren metabolismo-nahasmenduetan duten eraginkortasuna eta segurtasuna frogatzeko.

## **Testuinguruan jartzea / Eztabaida**

Gaixotasun arraroa, prebalentzia txikikoa eta larria izanik, egokia litzateke kasu-serieen eta kasu bakarraren azterlanen aurreko informazioa kontuan hartzea, eta baita egileen esperientzietan eta jakintzan oinarritutako berrikuspenetako informazioa ere, Prestazioen Zorroan txertatu beharko ote litzatekeen erabakitzeko. Gaixotasun metabolikoetan ikerketa-ahalegin handiagoa behar da, eta baita azterlan esperimentalen kalitate metodologikoa areagotu ere.

## **Ondorioak**

Ezin da gomendio irmorik ezarri Prestazioen Zorroan produktu horiek mantendu edo Prestazioen Zorroak kendu beharri dagokionez, gaixotalde horretarako aginduta daudenean. Ikuspegi klinikotik, gaixoen banako egoerara egokitutako dieta eta gehigarri motei buruzko erabakiak har litezke.

# Structured summary

**Title:** Usefulness of dietary treatments in Lysine metabolic disorders

**Authors:** Rico Iturrioz R, Güemes Careaga I, Galnares Cordero L.

**Technology:** Treatment

**Key words MeSH:** «Hyperlysinemia». «Hyperammonemia».

**Other keywords:** Lysinuric protein intolerance. Lysine free, Free form lysine, Free lysine, L-citrulline, L-Lysine.

**Date:** February 2013

**Pages:** 48

**References:** 15

**Language:** Spanish, abstracts in Spanish, Basque and English

## Introduction

Hyperlysinemia is a hereditary disorder characterised by high levels of lysine amino acid. Hyperlysinemia does not usually cause health problems and most people with high levels of Lysine are not aware that they have that condition. Very rarely, individuals with hyperlysinemia have an intellectual disability or handicap. Hyperlysinemia is caused by mutations of the AASS gene with a recessive autosomal pattern. Its incidence is unknown.

Today, nutritional treatment is one of the most frequently used forms of managing this disease. It consists of a low protein diet, restricting Lysine and Lysine-free amino acid supplements together with vitamins and minerals.

According to the amino acid eliminated or limited, these formulae can be classified according to different types. Those referring to the question that concerns us are Lysine free formulae for the treatment of hyperlysinemia due to the deficiency of the bi-functional protein 2-aminoadipic-semialdehyde-synthase.

It is also necessary to deal with other disorders deriving from Hyperlysinemia such as hyperammonemia and its consequences.

## Objetives

To determine the safety and effectiveness of using Lysine-free formulae in Hyperlysinemia, the use of L-citrulline and l-lysine modules in the hereditary intolerance to Lysine due to the dibasic amino acid transporter disorder and of the use of L-citrulline modules in the case of Hiperammonemia, in order to establish recommendations regarding their permanence, exclusion or inclusion in the portfolio of health services.

## **Methodology**

Systematic review of the scientific literature: Definition of clinical questions in PICO format, design of the search strategy, selection criteria of studies in accordance with the components in the PICO questions, evaluation of their quality and the synthesis of the evidence in tables.

**Economic analysis:** YES  **Experts Opinion:** YES

## **Results**

The selected studies provide very low quality evidence to demonstrate the effectiveness and safety of interventions by means of diets and supplements in Lysine metabolic disorders.

## **Contextualization / Discussion**

As it is a rare, low prevalence and serious disease, it would be appropriate to take into consideration the information deriving from studies of series of cases and single cases, as well as reviews based on the experience and knowledge of the authors, in order to decide whether to include these or not in the health services portfolio. More research effort is required into metabolic diseases and to increase the methodological quality of experimental studies.

## **Conclusions**

It is not possible to make an unreserved recommendation about the need to maintain or remove these products from the health services portfolio when these are prescribed for that group of patients. From the clinical viewpoint, it will be possible to take decisions about the type of diets and supplements, adapted in each case to the individual conditions of patients.



# I. Introducción y justificación

A propuesta de la Subdirección General de Alta Inspección y Cartera de Servicios se ha incluido en el Convenio de colaboración para el desarrollo del Plan de Calidad para el SNS en materia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias el proyecto: *Utilidad de los tratamientos dietéticos en los trastornos del metabolismo de la Lisina.*

De forma específica y con el fin de tomar decisiones dirigidas a la exclusión de esta prestación, se pretende conocer la evidencia científica sobre la efectividad del uso de Fórmulas exentas de lisina en la condición clínica de Hiperlisinemia (Deficiencia de la proteína bifuncional 2-aminoadípico-semialdehído-sintasa) con aumento de lisina en sangre y en orina así como sobre la efectividad de los módulos de L-citrulina en el caso de la Hiperamoniemia.

Con vistas a la inclusión se pregunta si existe evidencia científica sobre la efectividad del uso de los módulos de L-citrulina y módulos de l-lisina en la Intolerancia hereditaria a la lisina por trastorno de transportador de aminoácidos dibásicos (Lisina, Arginina y Ornitina).

## Marco legal

El artículo 7 de la Ley 16/2003, de 28 de mayo, de cohesión y calidad del Sistema Nacional de Salud (<http://www.boe.es/boe/dias/2006/09/16/pdfs/A32650-32679.pdf>) recoge, entre las prestaciones del Sistema Nacional de Salud, la prestación con productos dietéticos. Por su parte, el artículo 8 contempla que las prestaciones sanitarias del catálogo se harán efectivas mediante la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud.

En el artículo 18 de la citada Ley se especifica que la prestación con productos dietéticos comprende la dispensación de los tratamientos dietoté-rápicos a las personas que padezcan determinados trastornos metabólicos congénitos y la nutrición enteral domiciliaria para los pacientes a los que no es posible, a causa de su situación clínica, cubrir sus necesidades nutricionales con alimentos de uso ordinario. Asimismo, este artículo señala que esta prestación se facilitará por los servicios de salud o dará lugar a ayudas económicas.

El Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización (<http://www.boe.es/boe/dias/2006/09/16/pdfs/A32650-32679.pdf>) recoge, en su anexo VII, el contenido de la prestación con productos dietéticos y, en el punto 2.3 de ese anexo, contempla que los productos dietéticos financiados son aquellos inscritos en el Registro General Sanitario de Alimentos como alimentos dietéticos destinados a usos médicos especiales e incluidos en la Oferta de productos dietéticos, señalando que el procedimiento para la inclusión de productos en la Oferta del Sistema Nacional de Salud se establecerá por orden ministerial.

La Ley 53/2002, de medidas fiscales, administrativas y del orden social (<http://www.boe.es/boe/dias/2002/12/31/pdfs/A46086-46191.pdf>), en su artículo 123, apartado primero, facultó al Gobierno para que, a propuesta del Ministerio de Sanidad y Consumo (actualmente Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), y previo informe del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, estableciera importes máximos de financiación para cada tipo de producto facilitado en las prestaciones con productos dietéticos. Además, en su apartado segundo, recoge que a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud, para cada producto dietético destinado a las patologías o trastornos metabólicos determinados por la normativa que regula las prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de Salud, se decidirá si se incluye, o se excluye, de las prestaciones con productos dietéticos, teniendo en cuenta una serie de criterios generales, objetivos y publicados.

En base a lo establecido en dicha Ley, se publicó el Real Decreto 1205/2010, de 24 de septiembre, por el que se fijan las bases para la inclusión de los alimentos dietéticos para usos médicos especiales en la prestación con productos dietéticos del Sistema Nacional de Salud y para el establecimiento de sus importes máximos de financiación (<http://www.boe.es/boe/dias/2010/09/25/pdfs/BOE-A-2010-14660.pdf>).

## Atención a los trastornos del metabolismo de la Lisina

La prestación con productos dietéticos tiene una gran importancia dado que cubre las necesidades sanitarias de personas, muchas de las cuales tienen patologías raras, y que no pueden alimentarse con alimentos de consumo ordinario.

En concreto, hay errores innatos del metabolismo que constituyen un grupo de enfermedades cuyo diagnóstico es con frecuencia difícil, debido a

la gran variedad de síntomas y a la necesidad del conocimiento de gran cantidad de rutas metabólicas.

Muchas de estas enfermedades son hereditarias. El Centro de Información sobre enfermedades raras y genéticas (GARD, en inglés) define la Hiperlisinemia así: *La Hiperlisinemia es un trastorno hereditario caracterizado por elevados niveles de aminoácido Lysina. La Hiperlisinemia habitualmente no causa problemas de salud, y la mayoría de las personas con elevados niveles de Lysina no son conscientes de que tienen esa condición. Con muy poca frecuencia las personas con Hiperlisinemia tienen discapacidad intelectual o minusvalía. La Hiperlisinemia está causada por mutaciones en el gen AASS con un patrón hereditario autosómico recesivo (1).* Su incidencia es desconocida.

Hoy en día, el tratamiento nutricional es una de las formas de manejo más frecuentemente utilizado para estas enfermedades. En el caso de la Hiperlisinemia el tratamiento dietético consiste en una dieta hipoproteica restringiendo lisina y suplementos de aminoácidos exentos de lisina junto con vitaminas y minerales.

## Fórmulas y productos dietéticos en la Cartera de Prestaciones

El Anexo II del Real Decreto 1205/2010 en el apartado de Productos dietéticos para trastornos del metabolismo de los aminoácidos, incluye las fórmulas exentas o limitadas en algún aminoácido esencial.

Son fórmulas incompletas, pues carecen o tienen reducido el contenido, de uno o varios aminoácidos esenciales, siendo este rasgo el que tipifica los diferentes tipos de productos. En todos estos tipos el componente nitrogenado lo forman mezclas de aminoácidos, pudiendo llevar en su composición además, otros macro nutrientes (lípidos y carbohidratos o bien sólo carbohidratos) acompañados, o no, de micro nutrientes.

Las fórmulas de bajo contenido en algún aminoácido son aquellas en las que el contenido de éste es inferior al aporte mínimo diario que se considera necesario de ese aminoácido.

Las fórmulas con mezclas de macro y micro nutrientes, a excepción del/los aminoácido/s eliminados o limitados, deberán contener todos los nutrientes para el rango de edad para el que están indicadas (fórmulas de lactantes, fórmulas hasta los 3 años, fórmulas para edades superiores).

Dentro de este grupo se distinguen:

- a) Fórmulas exentas o limitadas en algún aminoácido esencial (AE): según el aminoácido eliminado o limitado, estas fórmulas se pueden clasificar en diferentes tipos, siendo las referidas a la pregunta que nos ocupa las siguientes.
- b) Fórmulas exentas de lisina (AEAL): para el tratamiento de la hiperlisinemia por deficiencia de la proteína bifuncional 2-aminoadípico-semialdehído-sintasa.

Se han identificado en las bases de datos las siguientes fórmulas LYS 1 (Milupa), LYS 2 (Milupa), XLYS ANALOG (SHS), XLYS MAXAMAID (SHS).

## Necesidad de evaluación

En nuestro país, el procedimiento de inclusión de los productos dietéticos para usos médicos especiales en la Cartera de Prestaciones del SNS no exige la presentación de evidencias sobre seguridad y eficacia que sí son requisitos imprescindibles en el caso de los productos farmacéuticos.

Sin embargo, la Cartera de Servicios del SNS plantea la necesidad de obtener una información contrastada basada en la evidencia científica que soporte la decisión de mantener o retirar algunos productos de la misma.

Se hace necesario contar con evidencias científicas que soporten algunas de las actuales propuestas terapéuticas en los trastornos del metabolismo de la Lisina.

Por ello, este informe técnico de evaluación de tecnologías sanitarias, se dirige a la Cartera de Servicios del SNS, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.

## II. Objetivos

- II.1. Realizar una síntesis de la evidencia científica sobre la seguridad y efectividad del uso de Fórmulas exentas de lisina en la Hiperlisinemia (Deficiencia de la proteína bifuncional 2- aminoadípico-semialdehidrosintasa) con aumento de lisina en sangre y en orina.
- II.2. Realizar una síntesis de la evidencia científica sobre la seguridad y efectividad del uso de los módulos de L-citrulina y de l-lisina en la Intolerancia hereditaria a la lisina por trastorno de transportador de aminoácidos dibásicos (Lisina, Arginina y Ornitina).
- II.3. Realizar una síntesis de la evidencia científica sobre la seguridad y efectividad del uso de módulos de L-citrulina en el caso de Hiperamoniemia.
- II.4. Establecer recomendaciones de cara a la permanencia, exclusión o inclusión en la cartera de servicios.



# III. Metodología

## III.1. Definición de la pregunta clínica en formato PICO

### Pregunta 1

<b>Pacientes</b>	Pacientes diagnosticados de Hiperlisinemia
<b>Intervención</b>	Dieta hipoproteica con restricción de lisina y suplementos de aminoácidos exentos de lisina junto con vitaminas y minerales
<b>Comparación</b>	Sin tratamiento dietético
<b>Medidas de resultado</b>	Varios relacionados con la mejora de niveles y sintomatología
<b>Tipo de Estudio</b>	RS, ECAs, Series de casos, estudios observacionales

### Pregunta 2

<b>Pacientes</b>	Pacientes diagnosticados de intolerancia al aminoácido Lisina por trastorno de transportador de aminoácidos dibásicos (Lisina, Arginina y Ornitina)
<b>Intervención</b>	Uso de los módulos de L-citrulina y de l-lisina
<b>Comparación</b>	Sin tratamiento dietético
<b>Medidas de resultado</b>	Varios relacionados con la mejora de niveles y sintomatología
<b>Tipo de Estudio</b>	RS, ECAs, Series de casos, estudios observacionales

### Pregunta 3

<b>Pacientes</b>	Pacientes diagnosticados de Hiperlisinemia en tratamiento con Hiperamonemia
<b>Intervención</b>	Módulos de L-citrulina
<b>Comparación</b>	Sin tratamiento
<b>Medidas de resultado</b>	Reducción de la amonemia
<b>Tipo de Estudio</b>	RS, ECAs, Series de casos, estudios observacionales

## III.2. Estrategia de búsqueda y fuentes de información consultadas

### Palabras clave

- alpha-aminoadipic semialdehyde *deficiency disease / intolerance*
- familial hyperlysinemia
- lysine alpha-ketoglutarate reductase deficiency disease
- saccharopine dehydrogenase deficiency disease

### Fuentes

- Medline
- Embase
- Clinical Trials.gov: <http://www.clinicaltrials.gov/>
- Guía metabólica: <http://www.guiametabolica.org/search/node/%22lisinuria%20con%20intolerancia%20a%20prote%C3%ADnas%22>
- Metagene [http://www.metagene.de/program/d.prg?id\\_d=212](http://www.metagene.de/program/d.prg?id_d=212)
- CIBERER: <http://www.ciberer.es/>
- Propositus: [http://www.ciberer.es/index.php?option=com\\_docman&task=cat\\_view&gid=48&Itemid=194](http://www.ciberer.es/index.php?option=com_docman&task=cat_view&gid=48&Itemid=194)
- Orphanet: [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search\\_Simple.php?lng=ES](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=ES)
- NIH: [http://search2.google.cit.nih.gov/search?site=NIH\\_Master&client=NIHNEW\\_frontend&proxystylesheet=NIHNEW\\_frontend&output=xml\\_no\\_dtd&filter=0&getfields=\\*&proxyreload=1&q=hyperlysinemia&btnG.x=35&btnG.y=14](http://search2.google.cit.nih.gov/search?site=NIH_Master&client=NIHNEW_frontend&proxystylesheet=NIHNEW_frontend&output=xml_no_dtd&filter=0&getfields=*&proxyreload=1&q=hyperlysinemia&btnG.x=35&btnG.y=14)
- GHR: Genetics home reference: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition/hyperlysinemia>
- ORDR: <http://rarediseases.info.nih.gov/GARD/Condition/2828/Hyperlysinemia.aspx>



### III.3. Criterios de selección de los estudios

La selección de los estudios para cada pregunta se ha realizado teniendo en cuenta el tipo de pregunta y los distintos componentes de las preguntas PICO.

### III.4. Evaluación de la calidad y síntesis de la evidencia

La evaluación de la calidad y la síntesis de la evidencia la han realizado dos investigadoras expertas en realización de revisiones sistemáticas.



# IV. Resultados

## IV.1 Resultados de la búsqueda bibliográfica

La búsqueda realizada en los registros y páginas Web de enfermedades metabólicas genéticas y raras no incluyen información relativa a resultados ni referencias de estudios de interés.

Mediante la búsqueda en las bases de datos Medline y Embase se han localizado los siguientes estudios:

Para responder a la pregunta 1ª se ha seleccionado y utilizado un estudio sobre tres casos, publicado en 1989.

Para responder a la pregunta 2ª se encontraron 15 estudios de los cuales 4 fueron excluidos por no estar dirigidos a resolver la pregunta o tratarse de descripciones o investigaciones básicas sobre los trastornos metabólicos.

Se incluyen para su análisis 9 estudios (1 ensayo controlado, 2 series de casos, 2 grupos únicos prospectivos, 2 estudios de caso único, 2 revisiones narrativas) y un folleto dirigido a pacientes.

Para responder a la 3ª pregunta se incluyeron dos estudios (1 serie de casos y 1 revisión narrativa)

## IV.2. Calidad de la evidencia

La mayoría de los estudios identificados y seleccionados son series de casos pequeñas y estudios de caso o grupo único. Debido al hecho de que estos trastornos son calificados como enfermedades raras, es poco probable que se realicen estudios con muestra suficiente y diseños comparativos. Por ello, hemos incluido en las tablas de síntesis algunos de estos estudios considerados de baja calidad metodológica.

### IV.3. Resultados sobre la efectividad y seguridad de la dieta hipoproteica con restricción de lisina y suplementos de aminoácidos exentos de lisina junto con vitaminas y minerales en pacientes diagnosticados de Hiperlisinemia

Todos los registros y bases de datos de enfermedades raras, metabólicas y genéticas definen consistentemente esta enfermedad congénita que presenta una amplia variabilidad en sus manifestaciones clínicas. Sin embargo, no se ofrecen pautas de tratamiento y en todos los casos se concluye poniendo en cuestión la eficacia del tratamiento nutricional que se plantea como dieta hipoproteica con restricción de lisina y suplementos de aminoácidos exentos de lisina junto con vitaminas y minerales.

Sin embargo, los estudios publicados no se muestran de acuerdo en relacionar la Hiperlisinemia como causa directa o indirecta del daño neurológico y del retraso mental de los nacidos afectados. Tras una revisión de 10 casos identificados mediante programas de screening neonatal se sugería que la relación de la Hiperlisinemia con los trastornos neurológicos y mentales podía ser una coincidencia si bien no afirmaban que pudiera ser una condición completamente benigna (2).

El estudio de Gregory et al, 1989 (3) describe tres casos únicos de una misma familia con siete hijos nacidos, dos fallecidos en la primera infancia y otro con grave discapacidad física y mental. Los tres hijos objeto del estudio fueron diagnosticados de Hiperlisinemia en UK y tratados con dieta baja en lisina en una mezcla libre de aminoácidos en la leche infantil y suplementada con polímeros de glucosa, emulsiones de grasa, vitaminas, minerales y oligoelementos. La duración del tratamiento y el grado de cumplimiento fueron variables.

Los autores reconocen no poder concluir sobre la eficacia del tratamiento, pero se arriesgan a expresar que según su experiencia una dieta baja en lisina puede valer la pena para mantener las concentraciones de lisina en plasma por debajo de 1.000  $\mu\text{mol/l}$  en los dos primeros años de vida y que, sin embargo, las concentraciones de amonio no parecen responder a la dieta.

#### IV.4. Resultados sobre la efectividad y seguridad del uso de los módulos de L-citrulina y de l-lisina en pacientes diagnosticados de intolerancia al aminoácido Lisina por trastorno de transportador de aminoácidos dibásicos (AA<sup>+</sup>: Lisina, Arginina y Ornitina)

Este trastorno hereditario se traduce en una baja absorción intestinal de aminoácidos dibásicos (AA<sup>+</sup>) y una elevada excreción renal de los mismos. La malabsorción de la Lisina produce un defecto de síntesis proteica y del metabolismo del colágeno. La malabsorción de la Ornitina y la Arginina produce una interferencia en el ciclo de la urea que conlleva Hiperamonemia, lo que da nombre a la enfermedad: **Lisinuria con intolerancia a proteínas (LIP)**.

La enfermedad se manifiesta en los bebés al abandonar la lactancia e iniciar una dieta con mayor contenido en proteínas, y se manifiesta con diarreas y vómitos. Más adelante aparece el retraso del crecimiento, la osteoporosis, insuficiencia alveolar, glomerulonefritis por afectación del sistema inmune y afectación multisistémica. El diagnóstico se confirma por el estudio de las mutaciones del gen *SLC7A7*.

La propuesta de CIBERER sobre el tratamiento de la LIP está recogida en el folleto publicado por la Unidad de seguimiento de la PKU y otros trastornos metabólicos del Hospital Sant Joan de Déu (4).

Con el fin de evitar la Hiperamonemia se proponen tratamientos mediante dieta hipoproteica. El suplemento de Citrulina (precursora de la Ornitina y Arginina) normalizaría el ciclo de la urea.

Para evitar la osteoporosis se ha propuesto la administración de Ca, vit.D y otros fármacos. La suplementación con Lisina para corregir su baja concentración no parece dar resultado.

En ningún caso estas recomendaciones se presentan ligadas a bibliografía científica que las soporte.

## Resumen de los estudios incluidos

Shaw et al, 1989 (5), publica un estudio con dos casos (dos hermanos de 36 y 32 años de edad) sometidos a dieta con restricción proteica a los que se prescribe de **Citrulina**, 1gr con cada comida. Uno de los pacientes, con un periodo de seguimiento de 25 meses mejoró en ganancia de peso, niveles de hemoglobina y proteína sérica y respecto al segundo, se describe un buen mantenimiento durante 15 semanas de tratamiento.

Mizutani et al, 1984 (6) estudió el efecto de la suplementación con **L-arginina y citrulina** en los casos de Hiperamonemia postpandrial en una serie de casos de dos hermanos a los que se les inyectaba L-alanina y se evaluaba el efecto preventivo de la arginina o citrulina en la Hiperamonemia inducida. Los autores sugieren que dichos suplementos pueden ser efectivos en la prevención de la Hiperamonemia.

Rajantie et al, 1980 (7) realiza un estudio de grupo único prospectivo con 19 pacientes entre 2 y 32 años diagnosticados de LIP. Durante dos años se les trató con **citrulina o citrulina+lisina** y se comparó con el tratamiento previo con arginina. El régimen de dieta isocalórica se suplementaba con Citrulina (0,4gr) con/sin lisina HCl (0,2gr) durante las comidas, según el peso corporal. Se les animaba a aumentar la ingesta diaria de proteína. La administración de citrulina fue el agente más valorado para corregir las deficiencias del ciclo de la urea y proteger de la Hiperamonemia.

Lukkarinen et al, 2003 (8) estudia seis pacientes. A tres que están sometidos a dieta con restricción proteica y manejo individual de la dosis de **Citrulina** (0,43 a 1,25 mmol/kg/día) durante varios años se les complementa con una primera dosis de **L-lisina** a dosis de 0,55mmol/kg y una segunda dosis de 1,1mmol/kg que no es bien tolerada (0,55mmol/kg). Los otros tres pacientes toleran las dosis bajas de L-lisina sin síntomas.

Los autores concluyen que las dosis bajas de suplementación con L-lisina son seguras al menos en el corto plazo.

Los pacientes con LIP están en riesgo considerable de deficiencia de Carnitina. Por tener interés en los trastornos producidos por la intolerancia a la lisina se han revisado dos estudios que evalúan el papel de Carnitina en la LIP.

Tanner et al, 2008 (9) publicó un ensayo controlado diseñado para valorar el papel de la deficiencia de **Carnitina** en la LIP en el que se incluyen 8 pacientes con deficiencia de Carnitina tras un cribado realizado en un grupo de 37 pacientes finlandeses que habían sido diagnosticados de LIP a los 4,5 años de media.

Todas las pacientes eran mujeres con una media de edad de 20,8 años que habían seguido una dieta de proteína restringida con suplementación de Carnitina oral. El grupo control, emparejado por sexo y edad estaba formado por 8 pacientes con LIP que no habían sido tratados con suplementación de Carnitina.

El estudio confirma que los pacientes con LIP están en riesgo considerable de deficiencia de Carnitina. La suplementación con **L-carnitina oral** de los pacientes hipocarnitínicos con LIP mejoraron los niveles totales de Carnitina sérica y en 3 pacientes que referían debilidad muscular, sus síntomas desaparecieron durante la suplementación. Sin embargo, la ratio de Carnitina libre y total se mantuvo por debajo de los índices normales en todos los pacientes menos uno.

En este ensayo controlado la suplementación con lisina oral no corrigió la hipocarnitinemia en estos pacientes.

Anteriormente el mismo autor, Tanner, 2007 (10) había publicado los resultados de un estudio de grupo único prospectivo de 27 pacientes en el que todos los pacientes habían estado en una dieta de proteína restringida y con tratamiento de suplementación con **Citrulina oral** antes de introducir la suplementación con Lisina oral en dosis bajas. El estudio concluyó que las dosis bajas de suplementación con Lisina oral mejoraban las concentraciones en pacientes con LIP sin causar Hiperamonemia o efectos secundarios gastrointestinales.

Min Ko et al, 2012 (11) ha publicado un estudio de caso único sobre una niña de 3,7 años diagnosticada de LIP para evaluar la suplementación de arginina oral e infusión intravenosa de benzoato de sodio para el manejo agudo de la hiperamonemia. Se mantuvo la dieta baja en proteína y el suplemento de citrulina (100mg/kg/día) y de l-carnitina (50mg/kg/día). La paciente mostró mejoría clínica y bioquímica. El autor concluye que esta estrategia es el pilar fundamental del tratamiento a largo plazo.

En 2011 y 2012 se han publicado dos revisiones narrativas.

La revisión de Sebastio et al. (12) propone las siguientes recomendaciones:

- Restricción dietética de proteínas (0,8-1,5 gr/kg/día en niños y 0,5-0,8 gr/kg/día en adultos) y suplementación con citrulina (100 mg/kg/día, en cuatro dosis tomadas con las comidas).
- Los medicamentos a base de nitrógeno como el benzoato de sodio (100-250 mg/kg/día, en cuatro dosis) han de incluirse para mantener la mínima dosis efectiva de citrulina.

Como en el manejo de otras alteraciones metabólicas heredadas, la dieta ha de diseñarse teniendo en cuenta la tolerancia individual de la carga proteica y se ha de monitorizar cuidadosamente para evitar las alteraciones del crecimiento y del estatus nutricional. La medición de la aciduria orótica parece ser una herramienta sensible para ajustar el tratamiento.

- Suplementación con lisina: en la medida en que la deficiencia de lisina puede contribuir al desarrollo de signos patológicos en la LPI, se ha de optar por la suplementación oral con L-Lisina-HCl. Teniendo en cuenta la deficiente absorción intestinal de la lisina en la LPI, las dosis bajas de L-Lisina-HCl (0,05-0,5 mmol/kg, tres veces al día) pueden normalizar las concentraciones de lisina en plasma.

La revisión de Ogier et al (13) señala que las metas del tratamiento son la prevención de la hiperamoniemia y la provisión de una cantidad suficiente de proteínas y amino-ácidos esenciales para el crecimiento natural. La suplementación oral con L-citrulina ha mostrado ser beneficiosa para prevenir la hiperamoniemia postprandial e incrementar la tolerancia a la proteína.

La Citrulina se absorbe inmediatamente y se convierte parcialmente en Arginina y Ornitina. Sin embargo, las grandes cantidades de Citrulina incrementan la síntesis intracelular de la Arginina y pueden por tanto estimular la cascada inmune en las células glomerular tubular, y mesangiales en el riñón, en los macrófagos alveolares y células epiteliales en el pulmón, y en las células endoteliales reticulares. La suplementación oral con cantidades más bajas de l-citrulina (b100 mg/kg/d) está asociada con una restricción de proteína más severa (0,7-1,2 g/kg/d) y esto parece una aproximación más razonable.

Se ha de monitorizar regularmente los niveles de amoniaco y glutamina en plasma, y la excreción urinaria de ácido orótico. En caso de hiperamoniemia persistente, la restricción de proteína más severa se ha de utilizar asociada con eliminadores de nitrógeno. La hipolisinemia se trata con l-lisina (20 mg/kg/d) sin un efecto evidente sobre el crecimiento o la osteopenia. La Carnitina y los micronutrientes se han de añadir como suele hacerse en la dieta de proteína controlada.



## IV.5. Resultados sobre la efectividad y seguridad del uso de los módulos de L-citrulina en pacientes diagnosticados de Hiperlisinemia en tratamiento con Hiperamonemia

Se ha identificado una serie de casos con dos pacientes, Mhanní, 2008 (14), pero tan sólo uno de ellos fue tratado con **L-citrulina**. La paciente de 15 meses de edad presentaba una historia de retraso del desarrollo e hipotonía moderada. Se confirmó el diagnóstico de síndrome de HHH (Hiperornitine-mia-Hiperamonemia-Homocitrulinuria).

Se inició el tratamiento con una dieta con restricción proteica y suplementación con l-citrulina. Se produjo una rápida normalización de los resultados de los test de funciones hepáticas y de otras anomalías bioquímicas.

Se obtuvo una excelente respuesta al tratamiento médico con una fórmula de aporte nutricional específico y la l-citrulina, evitando la necesidad de un trasplante. Se normalizaron las transaminasas hepáticas y los factores de coagulación. El amoniaco y la glutamina se normalizaron, y el ácido orótico en orina disminuyeron significativamente.

El estudio de Häberle, 2011 (15) describe el manejo de la Hiperamonemia y establece que en los trastornos primarios del ciclo de urea, si se excluye la hyperargininemia, **la l-arginina HCl** (inicialmente administrada por vía intravenosa) es la sustancia utilizada más a menudo, pero la **citrulina** también se puede administrar en los trastornos mitocondriales primarios del ciclo de urea.



## V. Conclusiones

El hecho de que la Hiperlisinemia sea una enfermedad rara, muy grave y de incidencia desconocida hace que, a pesar de que la evidencia científica es pobre, se considere la mejor evidencia disponible. Aún así hay que resaltar que solamente se ha encontrado un estudio controlado y el resto de los estudios son series de casos muy pequeñas y casos únicos, por lo que las recomendaciones y conclusiones que se proponen en los estudios pueden servir de base para un mejor conocimiento del estado de la cuestión, pero se deben aplicar con prudencia y de forma individualizada.

En relación con la Hiperlisinemia, no se ha podido concluir sobre la eficacia del tratamiento. Los autores del único estudio basándose en su experiencia sostienen que una dieta baja en lisina podría valer la pena para mantener las concentraciones de lisina en plasma por debajo de 1.000  $\mu\text{mol/l}$  en los dos primeros años de vida, reconociendo que las concentraciones de amonio no parecen responder a la dieta.

Respecto a la Intolerancia a la lisina, la administración de Citrulina ha mostrado ser beneficiosa para prevenir la Hiperamonemia postpandrial e incrementar la tolerancia a la proteína junto a dosis bajas de l-lisina. En caso de Hiperamonemia persistente, la restricción de proteína más severa se ha de utilizar asociada con eliminadores de nitrógeno.

En cuanto al uso de módulos de citrulina en los trastornos de hiperamonemia, la alternativa es el aporte nutricional específico junto a L-citrulina. Si no existe hiperargininemia la l-arginina HCl es la más utilizada y la l-citrulina también se propone en los trastornos del ciclo de la urea.

Se precisa un mayor esfuerzo investigador en las enfermedades metabólicas y aumentar la calidad metodológica de los estudios experimentales.

No es posible establecer una recomendación contundente sobre la necesidad de mantener o retirar estos productos de la cartera de prestaciones cuando están prescritos para ese grupo de pacientes.

Desde el punto de vista de la atención en la clínica, se deberían tomar decisiones sobre tipo de dietas y suplementos adaptándose siempre a las condiciones individuales de los y las pacientes.



# VI. Referencias

1. Hyperlysinemia. Genetics Home Reference (GHR). August 2009 Available at: <http://ghr.nlm.nih.gov/condition=hyperlysinemia>. Accessed January 28, 2013.
2. Dancis J, Hutzler J, Ampola MG, Shih VE, van Gelderen HH, Kirby LT, et al. The prognosis of hyperlysinemia: an interim report. *Am J Hum Genet.* 1983 May; 35(3): 438-42.
3. Gregory JW, Beail N, Boyle NA, Dobrowski C, Jackson P. Dietary treatment of hyperlysinemia. *Arch Dis Child.* 1989 May; 64(5): 716-20.
4. Unidad de seguimiento de la PKU y otros trastornos metabólicos del Hospital Sant Joan de Déu. *Hospital San Joan de Déu. Tríptico informativo.* 2009. <http://www.hsjdbcn.org>.
5. Shaw PJ, Dale G, Bates D. Familial lysinuric protein intolerance presenting as coma in two adult sibs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989 May; 52(5): 648-51.
6. Mizutani N, Kato T, Maehara M, Watanabe K, Ban M. Oral Administration of Arginine and Citrulline in the Treatment of Lysinuric Protein Intolerance. *Tohoku J Exp Med.* 1984 Jan; 142(1): 15-24.
7. Rajantie J, Simell O, Rapola J, Perheentupa J. Lysinuric protein intolerance: A two-year trial of dietary supplementation therapy with Citrulline and Lysine. *J Pediatr.* 1980 Dec; 97(6): 927-32
8. Lukkarinen M, Näntö-Salonen K, Pulkki K, Aalto M, Simell O. Oral Supplementation Corrects Plasma Lysine Concentrations in Lysinuric Protein Intolerance. *Metabolism.* 2003 Jul; 52(7): 935-8.
9. **Tanner LM, Näntö-Salonen K, Rashed M, Kotilainen S, Aalto M, Venetoklis J, et al.** Carnitine deficiency and L-carnitine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metabolism.* 2008 Apr; 57(4): 549-54.
10. Tanner LM, Salonen K, Niinikoski H, Huoponen K, Simell O. Long-term oral lysine supplementation in lysinuric protein intolerance. *Metabolism.* 2007 Feb; 56(2): 185-9.
11. Ko JM, Shin CH, Yang SW, Seong MW, Park SS, Song J. The First Korean Case of Lysinuric Protein Intolerance: Presented with Short Stature and Increased Somnolence. *J Korean Med Sci.* 2012 Aug; 27(8): 961-4.

12. Sebastio G, Nunes V. Lysinuric Protein Intolerance. GeneReviews<sup>TM</sup>-NCBI Bookshelf. (fecha de acceso 30 de agosto de 2012) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1361/>
13. Ogier de Baulny H, Schiff M, Dionisi-Vici C. Lysinuric protein intolerance (LPI): A multi organ disease by far more complex than a classic urea cycle disorder. *Mol Genet Metab.* 2012 May; 106(1): 12-7.
14. Mhanni AA, Chan A, Collison M, Seifert B, Lehotay DC, Sokoro A, et.al. Hyperornithinemia-Hyperammonemia-Homocitrullinuria Syndrome (HHH) Presenting With Acute Fulminant Hepatic Failure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008 Mar; 46(3): 312-5.
15. Häberle J. Clinical practice: the management of hyperammonemia. *Eur J Pediatr.* 2011 Jan; 170(1): 21-34.

# VII. Anexos

## Anexo VII.1. Estrategia de búsqueda

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA
FÓRMULAS EXENTAS DE LISINA-HIPERLISINEMIA
#1 hyperlysinemia #2 "Hyperlysinemias"[Mesh] #3 #1 OR #2
MÓDULOS DE L-CITRULINA-HIPERAMONIEMIA
#1 hyperammonemia #2 "Hyperammonemia"[Mesh] #3 #1 OR #2 #4 l-citrulline #5 #3 AND #4
MÓDULOS DE L-CITRULINA Y DE L-LISINA- INTOLERANCIA A LA LISINA
#1 (lysinuric protein intolerance) OR (lysine intolerance) #2 l-lysine OR l-citrulline #3 #1 OR #2

TRATAMIENTO	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA	PATOLOGÍA	TÉRMINOS DE BÚSQUEDA
Fórmulas exentas de lisina	Lysine free free form lysine free lysine	Hiperlisinemia (Deficiencia de la proteína bifuncional 2- aminoadípico-semialdehido-sintasa)	hyperlysinemia
Módulos de L-citrulina	L-citrulline	Hiperamoniemia	hyperammonemia
Módulos de L-citrulina y de l-lisina	L-citrulline L-Lysine	Intolerancia hereditaria a la lisina por trastorno de transportador de aminoácidos dibásicos (Lisina, Arginina y Ornitina).	lysinuric protein intolerance lysine intolerance

## Anexo VII.2. Estudios incluidos

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Gregory, 1989 (1)	Serie de casos	N=3 casos únicos El árbol de familia muestra que los padres de los niños eran primos cercanos. Tres de los hermanos nacieron en Pakistán, dos de ellos murieron en la infancia temprana. El otro acudio a consulta a la edad de 5 años con una fuerte discapacidad mental y física, siendo incapaz de caminar sin apoyo o hablar. El examen clínico apunta a una edad de desarrollo de 10 meses. 3 de los restantes cuatro hermanos nacieron en UK y fueron diagnosticados de hiperlipisemia.	El tratamiento consistía en dietas bajas en lisina. Las dietas bajas en lisina se basaban en una mezcla libre de aminoácidos, se utilizaba para ofrecer la equivalencia de 3 g de proteína por cada kg de masa corporal por día, durante el primer año de vida. La lisina se proveía en la leche infantil, inicialmente 88 mg de lisina por cada kg de masa corporal por día, esto suponía el mínimo para un niño pequeño. Los requerimientos energéticos se aseguraban añadiendo polímeros de glucosa y emulsiones de grasa. Esta mezcla se suplementaba con vitaminas, minerales, y oligoelementos.	Los resultados muestran que el tratamiento con una dosis baja de lisina vale la pena y les permite mantener las concentraciones de lisina en plasma por debajo de 1.000 tmoI/l en los dos primeros años de vida.	Pese a que es difícil obtener conclusiones definitivas, se recomienda el tratamiento con una dosis baja de lisina. También durante el mismo periodo las concentraciones de amoniaco en plasma han de ser monitorizadas y si es posible se han de mantener por debajo de 100 tmoI/l y probablemente mucho más abajo. Desafortunadamente, en nuestra experiencia, las concentraciones de amoniaco en plasma no parecen responder a la manipulación dietética tan bien como lo hacen las concentraciones de lisina en plasma.



AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Tanner, 2008 (2)	Ensayo Controlado	<p>Se hizo un cribado rutinario para evaluar la deficiencia de carnitina en un grupo de 37 pacientes finlandeses. Todos los pacientes, para quienes se había iniciado la suplementación con carnitina (1 g/d) tras el diagnóstico de deficiencia de carnitina, se incluyeron en el grupo de estudio A (n=8). Todas las pacientes eran mujeres y sus edades variaron entre los 8 y los 52 años (edad media 20.8 años). Los sujetos fueron diagnosticados de IL entre los 1 y los 14 años (la edad media de diagnóstico era de 4,5 años). Todos los pacientes habían estado en una dieta de proteína restringida y con tratamiento de suplementación con citrulina oral (86-128 mg/kg por día). Se seleccionaron otros 8 pacientes como controles con LI que no estaban en suplementación con carnitina, emparejados por edad y sexo.</p>	<p>Los niveles de carnitina sérica libre y total, los perfiles de acylcarnitina, la función renal, la dieta, y la medicación fueron comparados con los datos de los 8 pacientes con LI no tratados con suplementación de carnitina emparejados por edad y sexo.</p>	<p>En pacientes con LI la hipocarnitinemía estaba fuertemente asociada con el sexo femenino, la insuficiencia renal, y el uso de fármacos eliminadores de amoniaco. De los 8 pacientes con hipocarnitinemía, 3 pacientes se quejaron de debilidad muscular, y sus síntomas desaparecieron durante la suplementación de carnitina. La suplementación con lisina oral no corrigió la hipocarnitinemía en nuestros pacientes. Los pacientes con LI están en riesgo considerable de deficiencia de carnitina. La suplementación con L-carnitina oral de los pacientes hipocarnitínicos con LI mejoraron los niveles totales de carnitina sérica, pero la ratio de carnitina libre y total se mantuvo por debajo de los índices normales en todos los pacientes menos uno. Además, la ratio disminuida de carnitina sérica libre y total era común incluso en los pacientes con LI con concentraciones normales de carnitina sérica total.</p>	<p>En resumen, los pacientes con LI están en riesgo considerable de deficiencia de carnitina, lo que puede contribuir a sus síntomas. En este estudio, la hipocarnitinemía estaba asociada con el sexo femenino, la nefropatía crónica y el uso de fármacos eliminadores de amoniaco. La suplementación con L-carnitina oral mejoró los valores de carnitina sérica total en los pacientes hipocarnitínicos con LI, pero la ratio de carnitina libre y total permaneció por debajo de los niveles normales. Sorprendentemente, también era común la ratio disminuida de carnitina sérica libre y total en mujeres con LI con concentraciones normales de carnitina sérica total.</p>

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Tanner, 2007 (3)	Estudio de grupo único prospectivo	N=27 Pacientes finlandeses con IL (18 mujeres y 9 hombres; rango de edad entre los 3 y los 56 años con una edad media de 27,1 años). Todos los pacientes habían estado en una dieta de proteína restringida y con tratamiento de suplementación con citrulina oral (58-182 mg/kg por día) antes de la entrada de suplementación con lisina oral.	Se administró L-Lisina 3 o 4 veces al día durante el almuerzo. La dosis fue ajustada individualmente para evitar los efectos secundarios (8-46 mg/kg por día; con una dosis media de 22,7 mg/kg por día). Se midieron las concentraciones en sangre antes del inicio de la suplementación con lisina y a los 6 y 12 meses: aminoácidos, amoniaco y fosfatasa alcalina y calcio Se entrevistó a los pacientes sobre posibles efectos secundarios gastrointestinales y episodios de intoxicación aguda en cada visita de control.	Las concentraciones medias de lisina en plasma tras el ayuno nocturno se incrementaron de $85 \pm 28$ (la proporción de sujetos que excedían el límite inferior del rango de referencia era del 16%) a $105 \pm 31$ mmol/L durante un período de 12 meses, alcanzando el límite inferior de referencia a los 12 meses en el 55% de los pacientes.	La suplementación con lisina en dosis bajas incrementó las concentraciones de lisina en plasma de los pacientes con IL. La suplementación con lisina no tiene efectos en las concentraciones medias de ácido urinario orótico y creatinina. Durante el período de observación, los valores se mantuvieron en su mayoría entre los rangos de referencia con algunos picos individuales. En resumen, las dosis bajas de suplementación con lisina oral mejoran las concentraciones en pacientes con IL, sin causar hiperamoniemia o efectos secundarios gastrointestinales.
Min Ko, 2012 (4)	Estudio de caso único	Niña Coreana de 3,7 años con LIP.	Para el manejo agudo de la hiperamoniemia, se inició el tratamiento con suplementación de arginina oral y la infusión intravenosa de benzoato de sodio. Se administraron por vía intravenosa una solución con un 10% de glucosa y un 20% de lípidos, con el fin de asegurar una adecuada suplementación energética. Una vez que el nivel de amoniaco se normalizó y se confirmó el diagnóstico de LPI, se mantuvo una dieta baja en proteína (1,5 g/kg/día), y la suplementación oral con benzoato de sodio (200 mg/kg/día), citrulina (100 mg/kg/día) y l-carnitina (50 mg/kg/día).	Durante el período de seguimiento de 12 meses, hubo ausencia de episodios de trastornos metabólicos, y se resolvieron la anemia y la leucopenia. La ferritina sérica descendió y los niveles de amoniaco se mantuvieron en los parámetros normales.	En las crisis agudas de hiperamoniemia, la administración intravenosa de arginina y fármacos eliminadores de nitrógeno incluyendo el benzoato de sodio y el sodio fenilpiruvato son necesarios para disminuir los niveles de amoniaco. Una dieta baja en proteínas con suplementación oral de citrulina, fármacos eliminadores de nitrógeno y carnitina es el pilar principal del tratamiento a largo plazo. La paciente mostró también una mejora clínica y bioquímica con el manejo nutricional. Por tanto, la monitorización del amoniaco en sangre, las concentraciones de aminoácidos y las concentraciones de ácido orótico en la orina han de ser monitorizadas a lo largo de la vida.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Lukkairinen, 2003 (5)	Serie de casos	N=6 pacientes adultos con LPI, habían estado en dieta con restricción proteica y se manejo de manera individual la suplementación con citrulina oral (0,43 a 1,25 mmol/kg/d) durante varios años.	Los pacientes comenzaron con la suplementación de lisina oral que se administraba de manera conjunta con la dosis habitual de citrulina y junto con los menús de bajo contenido proteico. La L-lisina en dosis consecutivas de 0,55 y 1,1 mmol/kg causó diarrea en tres pacientes. Para evitar los efectos secundarios gastrointestinales, los otros 3 pacientes comenzaron en una dosis menor de l-lisina de 0,05 mmol/kg, que se daban 3 veces al día durante 3 días. Las concentraciones de lisina pre y pospandriales permanecieron en el rango normal en 2 de los 3 pacientes estudiados. Incluso después de las dosis más amplias, no se observaron efectos secundarios en el ciclo de urea.	Los pacientes 1, 2, y 3 toleraron bien la primera dosis de L-lisina-HCl (0,55 mmol/kg), pero la segunda dosis de 1,1 mmol/kg causaron dolor abdominal severo y diarrea durante una hora. Los síntomas desaparecieron en las próximas 2 o 3 horas sin intervención. Los pacientes 4,5, y 6 toleraron las dosis más bajas de lisina repetidas sin síntomas.	En conclusión, las dosis bajas de suplementación con lisina-oral normalizan las concentraciones de lisina en plasma en pacientes con LPI, y es seguro y bien tolerado al menos en su uso a corto plazo.
Shaw, 1989 (6)	Estudio de caso único	N=2 Caso 1= Hombre de 36 años de edad. Caso 2= Hombre de 32 años de edad hermano del anterior.	Se pidió a los pacientes que tomaran 40 gr de proteína al día y se le prescribió citrulina de 1 gr con cada comida.	Caso 1= En pocas semanas el paciente había ganado 10 kg y sus niveles de hemoglobina y proteína sérica mejoraron hasta parámetros normales. Durante los 25 meses de seguimiento no tuvo nuevos episodios de náuseas, dolor abdominal, o alteraciones de conciencia. Caso 2= permaneció bien durante las 15 semanas del período de seguimiento.	La restricción proteica en la dieta y la suplementación con citrulina pueden suponer una mejora clínica considerable en la LPI.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Mizutani, 1984 (7)	Serie de casos	Dos hermanos con LPI	<p>Se analizó el efecto terapéutico de la suplementación oral con L-arginina y citrulina en los casos de hiperamonemia postpandrial.</p> <p>Se inyectaron dosis intravenosas de L-alanina (6,6 mmol/kg del peso corporal), y de L-arginina oral (0,8 mmol/kg del peso corporal) o de L-citrulina (1,0 mmol/kg del peso corporal).</p> <p>Las cargas intravenosas de L-alanina se llevaron a cabo para estudiar el efecto preventivo de la arginina o de la suplementación de citrulina en la hiperamonemia inducida mediante inyecciones intravenosas de amino nitrógeno.</p>	<p>En el hermano más mayor, la hiperamonemia inducida por las inyecciones de amino nitrógeno se previno completamente mediante la suplementación oral de citrulina, pero no se pudieron prevenir por completo en el hermano más pequeño.</p> <p>Por otro lado, la hiperamonemia se previno mediante la suplementación oral con arginina sólo en el hermano no más pequeño, pero no en el más mayor.</p> <p>A la luz de estos resultados, el paciente más joven recibía una administración oral de L-arginina y el paciente más mayor recibía L-citrulina para el tratamiento de la hiperamonemia postpandrial. Dos años de observación de cada paciente revelaron que la hiperamonemia postpandrial y la aversión a la comida rica en proteína, desaparecieron totalmente y se produjo un marcado incremento del peso corporal y de la altura.</p> <p>Además, no hubo efectos secundarios con estos suplementos de aminoácidos.</p>	<p>El presente estudio sugiere que la suplementación oral con arginina o citrulina es efectiva para la prevención de la hiperamonemia en este trastorno.</p>

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Rajantie, 1980 (8)	Estudio de grupo único prospectivo	N=19 (6H y 13M) Diagnóstico de LLP Edades comprendidas entre los 2 y los 32 años	Se llevó a cabo un tratamiento dietético durante dos años con citrulina o citrulina+lisina y se comparó con el tratamiento previo con arginina. El régimen consistía en una dieta isocalórica suplementada con entre 5-7 tabletas (0.4 gr), con/sin 4-6 tabletas de lisina HCl (0.2 gr) durante las comidas de acuerdo al peso corporal. Se animaba a los pacientes a incrementar su ingesta diaria de proteína a 1.0-2.0 gr/kg, de acuerdo a la edad. Previamente ingerían 0.5-1.5 gr de proteína/kg diarios, suplementados con 4-6 tabletas de arginina HCl (0.5 gr) durante las comidas.	La administración con citrulina llevó a una mejora de la nutrición proteica, tal y como se mostraba en el aumento diario de la ingesta de proteína, los valores de hemoglobina en sangre, y las concentraciones en plasma de albúmina y valina. La secreción normal de ácido orótico indicaba un adecuado funcionamiento del ciclo de urea. Siete de los nueve niños mostraban un crecimiento normal. De los 4 pacientes a los que se les realizaron dos biopsias, y habían mostrado al inicio una severa degeneración grasa del hígado, dos habían mejorado a nivel histológico. Sin embargo, la hepatomegalia, así como varias anomalías bioquímicas séricas se mantuvieron sin cambios. Cuando se añadió lisina adicional no se mejoró el efecto favorable, pero en algunos pacientes provocó calambres abdominales y diarrea.	La citrulina es el agente más valorado para el tratamiento de la LLP. Pese a no ser curativo, corrige las deficiencias del ciclo de urea y protege a los pacientes de la hiperamonemia y sus consecuencias.
Ogier de Baulny, 2012 (9)	Revisión narrativa	Las metas del tratamiento son la prevención de la hiperamonemia y la provisión de una cantidad suficiente de proteínas y aminoácidos esenciales para el crecimiento natural. La suplementación oral con L-citrulina ha mostrado ser beneficiosa para prevenir la hiperamonemia postpandial e incrementar la tolerancia a la proteína.	La citrulina se absorbe inmediatamente y se convierte parcialmente en arginina y ornitina. Sin embargo, las grandes cantidades de citrulina incrementan la síntesis intracelular de la arginina y pueden, por tanto, estimular la cascada inmune en las células glomerular tubular, y mesangiales en el riñón, en los macrofagos alveolares y células epiteliales en el pulmón, y en las células endoteliales renales. La suplementación oral con cantidades más bajas de L-citrulina (100 mg/kg/d) está asociada con una restricción de proteína más severa (0.7-1.2 g/kg/d) y esto parece una aproximación más razonable. Se ha de monitorizar regularmente los niveles de amoniaco y glutamina en plasma, y la excreción urinaria de ácido orótico. En caso de hiperamonemia persistente, la restricción de proteína más severa se ha de utilizar asociada con eliminadores de nitrógeno. La hipolisinemia se trata con L-lisina (20 mg/kg/d) sin un efecto evidente sobre el crecimiento o la osteopenia. La carnitina y los micronutrientes se han de añadir como suele hacerse en la dieta de proteína controlada.	La citrulina es el agente más valorado para el tratamiento de la LLP. Pese a no ser curativo, corrige las deficiencias del ciclo de urea y protege a los pacientes de la hiperamonemia y sus consecuencias.	La citrulina es el agente más valorado para el tratamiento de la LLP. Pese a no ser curativo, corrige las deficiencias del ciclo de urea y protege a los pacientes de la hiperamonemia y sus consecuencias.

AUTORES Y AÑO	DISEÑO EXPERIMENTAL	N CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA	INTERVENCIONES	RESULTADOS	CONCLUSIONES
Sebastián, 2011 (10)	Revisión narrativa		Entre las recomendaciones que ofrece esta revisión están las siguientes: -Restricción dietética de proteínas y suplementación con citrulina: el tratamiento actual consiste en la restricción dietética de proteínas (0,8-1,5 gr/kg/día en niños y 0,5-0,8 gr/kg/día en adultos) y la suplementación con citrulina (100 mg/kg/día, en cuatro dosis tomadas con las comidas). Los medicamentos a base de nitrógeno como el benzoato de sodio (100-250 mg/kg/día, en cuatro dosis) han de incluirse para mantener la mínima dosis efectiva de citrulina. Como en el manejo de otras alteraciones metabólicas heredadas, la dieta ha de diseñarse teniendo en cuenta la tolerancia individual de la carga proteica y se ha de monitorizar cuidadosamente para evitar las alteraciones del crecimiento y del estatus nutricional. La medición de la aciduria orótica parece ser una herramienta sensible para ajustar el tratamiento. -Suplementación con lisina: en la medida en que la deficiencia de lisina puede contribuir al desarrollo de signos patológicos en la LPI, se ha de optar por la suplementación oral con L-Lisina-HCl. Teniendo en cuenta la deficiente absorción intestinal de la lisina en la LPI, las dosis bajas de L-Lisina-HCl (0,05-0,5 mmol/kg, tres veces al día) pueden normalizar las concentraciones de lisina en plasma.		
Hospital Sant Joan de Deu (4)	Triptico informativo		El CIBERER propone que para el tratamiento de la LPI: A) Evitar la hiperamonemia mediante una dieta hipoproteica. La suplementación con citrulina normalizará el ciclo de la urea, ya que al ser precursora de los aminoácidos ornitina y arginina aumentará la concentración de los mismos. B) Se ha propuesto la suplementación con lisina para corregir la baja concentración de este aminoácido, con resultado incierto.		
<b>MODULOS DE L-CITRULINA-HIPERAMONEMIA</b>					
Mhammi, 2008 (11)	Serie de casos	N=1 Aunque este estudio analiza dos casos, tan solo uno de ellos fue tratado con L-citrulina y es al que haremos referencia. Paciente de 15 meses de edad. La paciente presentaba una historia de retraso del desarrollo e hipotonía motora. Se confirmó el diagnóstico de síndrome de HHH (Hiperornitinemia-hiperamonia-homocitrulinuria).	Una dieta restringida de proteína y la suplementación con l-citrulina se comenzó de manera inmediata, con una rápida normalización de los resultados de los test de funciones hepáticas y de otras anomalías bioquímicas.	Se obtuvo una excelente respuesta al tratamiento médico con la fórmula de Cyclinex-1 y la l-citrulina, evitando la necesidad de un trasplante. Se normalizaron las transaminasas hepáticas y los factores de coagulación. El amoniaco y la glutamina se normalizaron, y el ácido orótico en orina disminuyeron significativamente.	La dieta de restricción proteica con Cyclinex-1 y la suplementación con l-citrulina mostró efectividad revirtiendo todas las anomalías bioquímicas y evitando la necesidad de un trasplante de hígado.
Häberle, 2011 (12)		En los trastornos primarios del ciclo de urea, si se excluye la hyperargininemia, la l-arginina HCl (inicialmente administrada por vía intravenosa) es la sustancia utilizada más a menudo, pero la citrulina también se puede administrar en los trastornos mitocondriales primarios del ciclo de urea.			



