



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

INFORME TECNICO Nº 21

Citidin/Uridin 5mg/3mg cápsulas y Citidin/Uridin 10mg/6mg Inyectables

1. ANÁLISIS

1.1 EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD

Alternativas del PNME ¹	-----
ATC/DCI: ³	N07XX / Otras Drogas del Sistema Nervioso
DDD: ³	-----
Inclusión en la Lista de Medicamentos Esenciales de la OMS: ⁴	No
Fecha de búsqueda bibliográfica:	Julio 2008
Condición(es) clínicas evaluadas:	Neuropatías periféricas, parálisis facial

1.2 INTRODUCCIÓN

- La neuropatía periférica es una variedad de síndromes causados por lesiones del nervio periférico, comprende el nervio craneal (excepto I y II) y el nervio espinal (sensorial, motor, autonómico y mixto).²
- El número de personas afectadas por neuropatía periférica varía entre el tipo específico de neuropatía. La neuropatía periférica es común y puede ser discapacitante e incluso fatal. La prevalencia total en los Estados Unidos es de 2.4%, pero es mayor como un 8% en la población de edad avanzada. La diabetes mellitus es la causa más común de neuropatía periférica en los Estados Unidos y Europa, mientras que enfermedades como la Lepra todavía son causas importantes de la enfermedad en Africa, India y Sudeste de Asia.²
- La edad parece tener una influencia significativa en la distribución de neuropatías en la población general. Las mononeuropatías y neuropatías generalizadas se encuentra en el 50% de las personas mayores de 50 años de edad, los tipos tóxicos o metabólicos se encuentran en el 60%; del tipo hereditario se encuentran en más del 1%, del tipo relacionado con tumores malignos en el 10%, y del tipo idiopático en el 5%. Esta distribución puede reflejar hallazgos clínicos específicos, histológicos y fisiológicos en el sistema nervioso periférico relacionados con los cambios en la edad.²

1. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales. 2005.
2. DRUGDEX – Micromedex. Diseasedex™ General Medicine Clinical Review. Peripheral neuropathy - Chronic. Access July 2008.
3. WHO collaborating centre for Drug Static Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and Defined Daily Dose (DDD) index 2008. Con acceso en <http://www.whocc.no/atcddd>
4. World Health Organization 2007. Who Essential Drug List Nº 15. Medicamentos esenciales 15 th edición (Marzo 2007)



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

- Los nervios periféricos representan una extensión del sistema nervioso central y en su largo recorrido están expuestos a diferentes lesiones por factores externos (contusión, fracturas, heridas y neuropatías por atrapamiento). Cada nervio periférico está compuesto por un número importante de axones. Los nervios mixtos contienen axones motores, sensitivos y autonómicos. Cada axón representa la prolongación de una célula nerviosa localizada en el sistema nervioso central (asta anterior de la médula) o bien una célula localizada en un ganglio fuera del sistema nervioso central (ganglio de la raíz dorsal) que inervan al músculo esquelético y los husos neuromusculares.⁵
- Los axones están cubiertos por un complejo lipoproteico llamado mielina producido por células de Schwann; si bien todos los axones tienen células de Schwann no todos están mielinizados. Las células de Schwann asociadas con mielina tienen una longitud que va de 250 a 1000 μm y se separan de la célula vecina por una hendidura llamada nodo de Ranvier. Durante la conducción nerviosa los impulsos saltan de un nodo a otro, por lo que la mielina facilita la conducción nerviosa. En las fibras no mielinizadas, la velocidad de conducción depende del calibre de las fibras.⁵
- Las manifestaciones clínicas son causadas por una reacción inmunológica directa, mediada por células en el nervio periférico, donde también desempeña una importante función los anticuerpos antimielina, de los cuales se piensa que estos actúan primero en la destrucción de la mielina y después de la célula T y de los macrófagos, con la subsiguiente producción de cambios. En la forma desmielinizante ocurre una desmielinización esencial, casi siempre con degeneración axonal secundaria e infiltración linfocítica en los nervios periféricos (lo cual apunta hacia un proceso inflamatorio de tipo inmune). En la forma axonal se han observado macrófagos en los nodos de Ranvier y el espacio periaxonal, pero no hay suficientes muestras de desmielinización e infiltración linfocítica (el infiltrado linfocítico es escaso o está ausente). Los primeros cambios ocurren en los nodos de Ranvier de las fibras motoras, por unión de IgG y activación del complemento, que reclutan a los macrófagos e invaden el espacio periaxonal. El axón se colapsa, se separa de la célula de Schwann y se produce una marcada dilatación del espacio periaxonal; degeneración que se extiende hasta las raíces.⁶
- Clasificación de Neuropatía periférica:⁵
 - Neuropatías periféricas agudas: Progresan desde días a 4 semanas. Generalmente de etiología inflamatoria. Las diferentes formas clínicas son el síndrome Guillain-Barré, difteria, VIH positivo y Porfiria.
 - Neuropatías periféricas sub-agudas: Tiempo de evolución de varias semanas. Por medicamentos, tóxicos ambientales, Nutricionales (deficiencia de vitamina B, neuropatía alcohólica), adicción a drogas.
 - Neuropatías periféricas crónicas. El tiempo de evolución va de meses a años. Pueden ser

5. Neuropatía periférica. Neurología Parte D Libro 3 páginas del 60-64.

6. Castañeda JA et al. Neuropatías periféricas. Artículo de revisión. MEDISAN 2003;7(4):35-41



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

*“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”*

metabólicas (Diabetes, uremia, hipoparatiroidismo), enfermedades malignas (cáncer de pulmón), enfermedades auto-inmunes (artritis reumatoide, poliarteritis nodosa, lupus eritematoso), enfermedad por amiloide, neuropatías hereditarias (Atrofia muscular peroneal- Charcot Marie-Tooth, Polineuropatía hipertróica Dejerine-Sottas, enfermedad de Refsum).

- Las manifestaciones clínicas depende del tipo de nervio afectado (sensorial, motor y autonómico). Los síntomas sensitivos que pueden ser positivos como la sensación de hormigueo y quemadura, frialdad, adormecimiento, neuralgia e hipersensibilidad y negativos como incapacidad para reconocer objetos por el tacto, inestabilidad y desvanecimiento. Síntomas motores como debilidad, atrofia distal y disminución de los reflejos. Síntomas autonómicos como hipotensión arterial postural, impotencia, anhidrosis e incontinencia esfinteriana.⁶
- En la actualidad no existen tratamientos que puedan curar la neuropatía periférica hereditaria. Sin embargo, existen terapias para muchas otras clases de neuropatías.⁷ En primer lugar se debe tratar el trastorno subyacente. El tratamiento de trastornos subyacentes metabólicos, nutricionales, infecciosos, endocrinos ayuda a preservar la función nerviosa y puede mejorar la neuropatía. Algunos trastornos subyacentes, tales como hipotiroidismo, se tratan fácilmente; otros trastornos, como la diabetes mellitus o la infección por el VIH, requieren regímenes complejos.² Un control estricto de los niveles de glucosa reduce los síntomas neuropáticos y ayuda a las personas con neuropatía diabética a evitar daños adicionales a los nervios. Las enfermedades inflamatorias y autoinmunes que conllevan al desarrollo de neuropatía pueden controlarse con medicamentos inmunosupresores tales como la prednisona, ciclosporina, o azatioprina. El dolor neuropático es frecuentemente difícil de controlar.⁷ En general, para controlar la neuralgia aguda se pueden necesitar analgésicos de venta libre o prescritos, los analgésicos narcóticos deben evitarse para el tratamiento del dolor neuropático crónico. El dolor puede ser tratado con antidepresivos tricíclicos, como amitriptilina o nortriptilina. La carbamazepina es útil para el dolor crónico agudo. Recientemente, tanto la duloxetina y pregabalina fueron aprobadas por la FDA para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética dolorosa.²
- En una revisión realizada por Vrancken AFJE et al, se evaluó si la farmacoterapia para la polineuropatía axonal idiopática crónica reduce la discapacidad, alivia los síntomas neurológicos y deficiencias asociadas. Los revisores identificaron 18 estudios y se evaluaron para su posible inclusión en la revisión, pero se excluyeron todos por calidad insuficiente o falta de relevancia. Los autores concluyen que no hay evidencia de ensayos aleatorios de farmacoterapia para la polineuropatía axonal idiopática crónica.¹⁸

2. DRUGDEX – Micromedex. Diseasedex™ General Medicine Clinical Review. Peripheral neuropathy - Chronic. Access July 2008.
6. Castañeda JA et al. Neuropatías periféricas. Artículo de revisión. MEDISAN 2003;7(4):35-41
7. Neuropatía periférica. National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS). National Institutes of Health (NIH). Bethesda, MD 20892. Julio 2006. Revisado en Mayo 2008.
18. Vrancken AFJE et al . Tratamiento farmacológico par la polineuropatía axonal idiopática crónica. Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en La Biblioteca Cochrane Plus, 2007, Número 4.

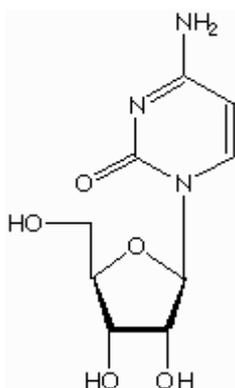


MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

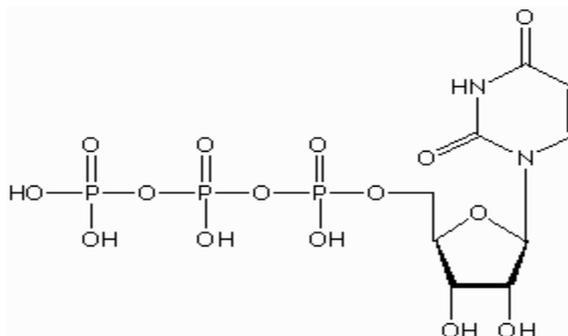
“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”
“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”

1.3 FARMACOLOGÍA

Estructura de Citidin monofosfato

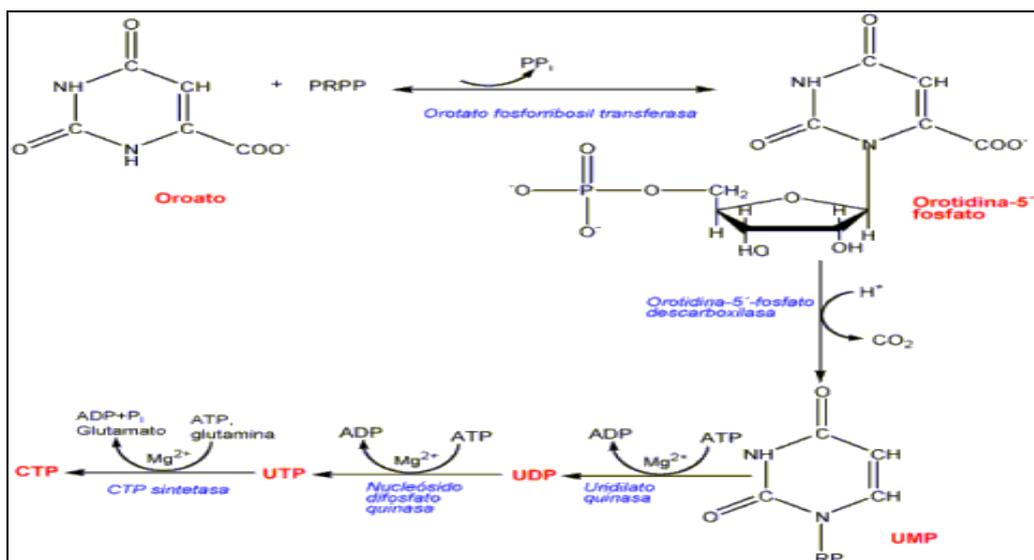


Estructura de Uridin 5` trifosfato



Nombre Químico: Citidin monofosfato: 4-amino 1- β-D-Ribofuranosil-2-(1H) pirimidinona
Uridin trifosfato: Uridin 5'-(tetrahidrogeno trifosfato)

- El Citidin Monofosfato (CMP) y el Uridin trifosfato (UTP) son nucleótidos endógenos involucrados en muchos procesos metabólicos.^{8,9,10} Son estructuras formadas por una base pirimidina (Citosina y Uracilo) unida a una pentosa (Ribosa)

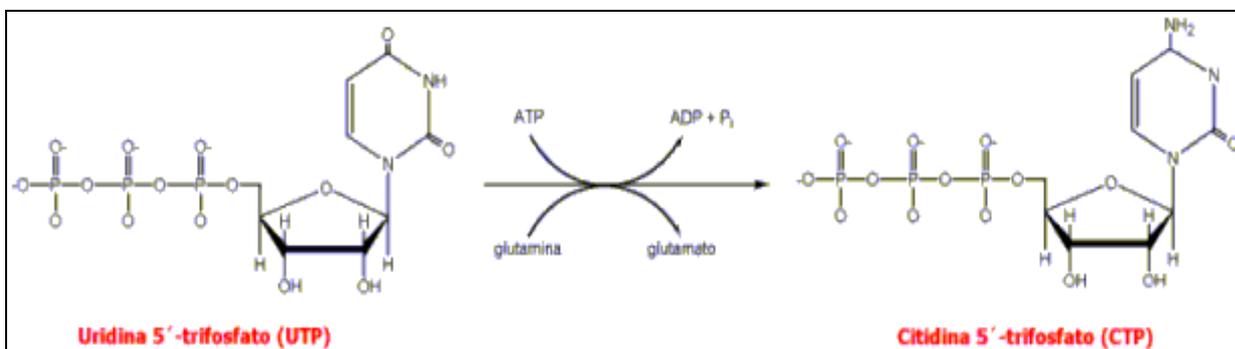


Síntesis de los nucleótidos pirimidínicos a partir del orotato. Tomado de Herrera, E. (Ed). Bioquímica. "Bioquímica".



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"
"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"



Síntesis de los nucleótidos de citidina. Tomado de Devlin, T. M. "Bioquímica".

- Mediante estas reacciones se sintetiza el nucleótido pirimidínico UMP. La formación de nucleótidos de citidina tiene lugar a partir del nucleótido de uridina pero a nivel de trifosfato.¹⁰
- Los lípidos, proteínas y carbohidratos son componentes de las membranas celulares, pero están presentes en diferentes tipos de células en combinaciones muy específicas. Los lípidos son divididos en tres clases principales de acuerdo a su estructura: Fosfolípidos, glicolípidos y esteroides. La membrana de la célula nerviosa son caracterizadas por un alto contenido de glicolípidos (gangliosidos y cerebrosidos) y glicoproteínas, y de la composición específica de sus fosfolípidos. Citosina y uracilo están implicadas en la síntesis de glicolípidos y fosfolípidos y sirve como donante de azúcar de las glicoproteínas.¹⁰
- En el Perú, a Julio del 2008, las combinaciones de Citidin 5 mg + Uridin 3 mg cápsulas y Citidin 10 mg + Uridin 6 mg Inyectable cuentan cada una con 1 registro sanitario vigente.

1.4 EFICACIA Y SEGURIDAD

- Luego de una búsqueda exhaustiva en la literatura científica nacional e internacional en las diferentes bases disponibles (Pubmed, Tripdatabase, Ovid, Cochrane, Uptodate, entre otras). Se encontró escasa información disponible sobre la eficacia y seguridad de la combinación de principios activos a dosis fija de Citidin /Uridin en cápsulas e inyectables.

8. Cytidine. MARTINDALE – The Complete Drug Reference 2008. <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>

9. Uridine. MARTINDALE – The Complete Drug Reference 2008. <http://www.thomsonhc.com/hcs/librarian/>

10. Ritcher-Landsberg. The biochemistry of the Cytosine and Uracil nucleotides and their neurophysiological significance. Expert opinion.

11. Ministerio de Salud del Perú. DIGEMID. Base de datos de Registro Sanitario del Perú. PERUDIS



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS

"Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú"

"Año de las Cumbres Mundiales en el Perú"

- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA)¹², La Agencia Europea para la Evaluación de Productos Médicos (EMA)¹³ y el Formulario Nacional Británico (BNF)¹⁴, actualizado a Julio del 2008, no consideran la combinación a dosis fija de los principios activos Citidin/Uridin.
- Luego de una búsqueda en el PUBMED se ha encontrado 1 estudio aleatorizado doble ciego utilizando los términos de (**"Cytidine/therapeutic use"[Mesh] AND "Uridine/therapeutic use"[Mesh] AND ("Peripheral Nervous System Diseases"[Mesh] OR "Alcoholic Neuropathy"[Mesh] OR "Paraneoplastic Polyneuropathy"[Mesh] Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial)**). En este estudio se comparan la eficacia de la combinación de Tiamina/piridoxina, Benfotiamina/piridoxina y Citdin/uridin en la polineuropatía alcohólica, clínicamente no se observaron resultados estadísticamente significativos de eficacia.¹⁵
- Con los términos (**"Cytidine/therapeutic use"[Mesh] AND "Uridine/therapeutic use"[Mesh] AND ("Facial Paralysis"[Mesh] OR "Bell Palsy"[Mesh]) Limits: Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial**), no se encontró ningún estudio¹⁵.
- Luego de una búsqueda en Tripdatabase¹⁶ y OVID¹⁷ no se han encontrado estudios de la combinación de Citidin/Uridin a dosis fija.

2. CONCLUSIONES

- La neuropatía periférica es una variedad de síndromes causados por lesiones del nervio periférico. La neuropatía periférica se presenta cuando estos nervios no logran funcionar adecuadamente, ocasionando así pérdida de la sensibilidad, dolor o incapacidad para controlar los músculos, puede involucrar daño a un solo nervio o a un grupo de nervios (mononeuropatía) o puede afectar a múltiples nervios (polineuropatía). Existen muchas razones por las cuales es posible que los nervios no funcionen adecuadamente y en algunos casos no se puede determinar la causa. El daño a los nervios puede provenir de afecciones específicas asociadas con neuropatía, entre las que se incluyen; trastornos hereditarios, metabólicos (Diabetes, alcoholismo), infecciosos o inflamatorios, tóxicos y neuropatía secundaria a medicamentos. Las primeras medidas de tratamiento son identificar y tratar el problema médico subyacente (como la diabetes) o eliminar la causa (como el alcohol). Otros objetivos abarcan el control de los síntomas. Para controlar la neuralgia (dolor neuropático) se utilizan analgésicos, anticonvulsivantes (carbamazepina) y antidepresivos (amitriptilina).

12. U.S. Food and Drug Administration. Center for Drug Evaluation And Research. <http://www.fda.gov/cder/index.html>

13. European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). <http://www.emea.europa.eu/>

14. British National Formulary. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical society of Great Britain.

15. PubMed. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

16. Ovid. Disponible en <http://www.ovid.com/site/index.jsp>

17. Tripdatabase. Disponible en <http://www.tripdatabase.com/index.html>



**MINISTERIO DE SALUD
DIRECCION GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS**

“Decenio de las Personas con Discapacidad en el Perú”

“Año de las Cumbres Mundiales en el Perú”

- El Citidin Monofosfato (CMP) y el Uridin trifosfato (UTP) son nucleótidos que se encuentran en el organismo, involucrados en muchos procesos metabólicos, implicados en la síntesis de fosfolípidos y glicolípidos, también como donante de azúcar a las glicoproteínas importantes en la formación de la membrana celular.
- Según la información disponible de la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA), la Agencia Europea para la Evaluación de productos Médicos (EMA) y el Formulario Nacional Británico (BNF) 54, no consideran la combinación a dosis fija de los principios activos Citidin/Uridin. Tampoco está incluida en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME), ni en la 15ª Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud.
- Al momento de realizar el presente informe técnico, no existe evidencia científica suficiente para considerar que la combinación de principios activos Citidin/Uridin sea eficaz y segura para el tratamiento de Neuropatía periférica.
- En base a la información revisada, la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que la adquisición de la combinación de principios activos Citidin/Uridin 5mg/3mg cápsulas y Citidin/Uridin 10mg/6mg Inyectables a dosis fija, **no se encuentra justificada**, para el tratamiento de Neuropatía periférica.

Lima 06 de Agosto 2008

SVL/JGM/jgm