



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

DIRECCIÓN EJECUTIVA DE ACCESO Y USO DE MEDICAMENTOS
Area de Uso Racional de Medicamentos

INFORME TÉCNICO Nº 34 - 2005:
Aminoácidos 10% fórmula pediátrica
Aminoácidos 10% fórmula adulta

I. DATOS DE LA SOLICITUD

Medicamento solicitado: Aminoácidos 10%
Aminoácidos infantiles al 10%

Institución: Instituto Especializado Materno Perinatal

Condición clínica: Terapia nutricional parenteral en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer que tienen imposibilitada la vía enteral

Motivo por el cual fue solicitado: Falla terapéutica y carencia de una alternativa en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales.
Enfermedad o situación clínica no cubierta por los medicamentos del Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales

Otros datos de la Solicitud:

| Bimestre | Casos estimados: | Cantidad solicitada | Cantidad adquirida |
|------------------|------------------|---------------------|--------------------|
| Abr-May-Jun 2004 | 500 | 120 | 129 |
| Jul - Ago 2004 | 500 | 120 | 63 |
| Set - Oct 2004 | 500 | 120 | 32 |
| Nov - Dic 2004 | 500 | 120 | 180 |
| Ene- Feb 2005 | 750 | 180 | 140 |
| May - Jun 2005 | 750 | 180 | 60 |
| TOTAL | | 840 | 604 |



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

II. EVALUACIÓN DE LA SOLICITUD:

| | |
|-------------------------------|--|
| Alternativas del PNME: | Ninguna |
| DCI: | Aminoácidos |
| ATC: | B05BA01 Aminoácidos |
| Grupo Terapéutico OMS: | No consignado |
| Disponibilidad en el mercado: | 09 Registros sanitarios aminoácidos al 10% |
| Precio de venta unitario: | S/. 60.30 |

| Compañía | Nombre comercial |
|---|--|
| a) Medicamento solicitado: | |
| Aminoácidos 10% fórmula adultos (8 Registros Sanitarios vigentes) | |
| B. BRAUN MESULGEN A.G. | AMINOPLASMAL 10% E |
| FRESENIUS KABI AUSTRIA GmbH. | AMINOSTERIL KE 10% LIBRE DE CARBOHIDRATOS |
| FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND GmbH | AMINOVEN 10% |
| PHARMACIA & UPJOHN GmbH PLATTING | GLAVAMIN INFUSION INTRAVENOSA |
| FRESENIUS KABI AB UPPSALA | KABIVEN |
| BEHRENS C.A. | POLIAMIN REFORMULADO 10% (AMINOACIDOS CRISTALINOS) |
| TRIFARMA S.A | SORBAMIN 10% C/ELECTROLITOS |
| B. BRAUN MEDICAL AG. | NUTRIFLEX PLUS |
| Aminoácidos al 10% fórmula pediátrica (1 Registro Sanitario vigente) | |
| FRESENIUS KABI DEUTSCHLAND | AMINOSTERIL INFANT 10% |
| b) Medicamentos alternativos del petitorio: NO EXISTE NINGUNO | |

TRATAMIENTO DEL RECIÉN NACIDO DE MUY BAJO PESO AL NACER

- Condiciones nutricionales del recién nacido de muy bajo peso al nacer (prematuro extremo)
 - a. Mínimas reservas de energía (carbohidratos y grasas).
 - b. Alta demanda metabólica. (encéfalo, corazón, hígado)
 - c. Alta demanda de requerimientos de proteína (crecimiento)



"Año de la Infraestructura para la integración"

- d. Necesidades altas de glucosa para asegurar un adecuado aporte energético a nivel cerebral (ciclo de krebs).
 - e. Necesidades elevadas de grasas similares a las recibidas en útero, para depósitos de grasa corporal.
 - f. Pérdida elevada de agua y solutos por orina
 - g. Pérdidas de líquidos por evaporación elevadas.
 - h. Disminución de la peristalsis gastrointestinal
 - i. Limitada producción de enzimas digestivas y factores de crecimiento.
 - j. Alta incidencia de eventos que le causan estrés (sepsis, hipoxemia, etc)
 - k. Efectos metabólicos por aplicación de diversos medicamentos (esteroides, antibióticos, sedantes, aminos).
 - l. Alteraciones del desarrollo neurológico por:
 - Falta de aporte de ácidos grasos esenciales (Ac. docosohexanoico y Ac. araquidónico)
 - Hemorragia intraventricular.
 - Eventos hipóxicos isquémicos.
- Algunas consideraciones en el soporte nutricional del recién nacido son las siguientes:
- El crecimiento rápido es una situación en la que la interrelación proteína-energía tiene especial relevancia. La ganancia de proteínas no sólo se relaciona con la ingestión proteínica, sino también con el aporte energético,²⁶ por lo que ninguno pueden considerarse de manera independiente. Se presume que hay un rango óptimo de ingestión energético-proteínica para cada recién nacido.
 - Si la ingestión de energía es deficiente, la proteína endógena se utilizará como fuente energética y el equilibrio nitrogenado será negativo.
 - Con ingestión proteínica alrededor de 50-90 Kcal./kg/d el niño estará en un rango muy lábil de interacción proteínico-energética. Un aumento en la ingestión energética o proteínica puede producir incremento en la retención de nitrógeno.
 - Si la ingestión proteínica es subóptima el aumento en la ingestión energética ahorra proteína para ganancia tisular.
 - En la unidad de cuidados intensivos neonatal de diversas instituciones hospitalarias son comunes las situaciones de aporte energético-proteínico subóptimo.

FARMACOLOGIA DE LOS AMINOACIDOS CRISTALINOS AL 10%

- Las proteínas son sustancias formadas por secuencias de aminoácidos en las que, a su vez, un aminoácido se distingue por una secuencia de estructura variable que tiene función carboxílica en el carbono terminal y función amina en el carbono alfa. Los aminoácidos se unen y forman dipéptidos o polipéptidos. Existen muchos aminoácidos en la naturaleza pero sólo 20 forman parte de las proteínas, nueve de los cuales se consideran



"Año de la Infraestructura para la integración"

indispensables en la dieta por no poder metabolizarse en el organismo.

- El metabolismo de los aminoácidos se lleva a cabo en el hígado, el cual suministra el aporte necesario para el organismo, pero el caso es diferente en cuanto a los aminoácidos de cadena ramificada, ya que se metabolizan en el músculo. Cada célula sintetiza, en forma particular, sus proteínas, por lo que es un mecanismo dinámico con continuo anabolismo y catabolismo para el reemplazo de proteínas corporales. Es recomendable iniciar su aporte en forma temprana y, de ser posible, en las primeras 24 h de vida para evitar un estado catabólico.
- Son ocho los aminoácidos esenciales;²⁻³ sin embargo, esta clasificación se ve modificada en base en las diversas funciones y composición bioquímica de los aminoácidos.⁴ Esta nueva perspectiva acerca de los requerimientos de aminoácidos en niños recién nacidos conlleva la posibilidad de proporcionar aminoácidos "específicos" para apoyar el crecimiento y el desarrollo de los niños en circunstancias especiales, como podrían ser: inmadurez, estrés metabólico, sepsis, disfunción hepática. Estas enfermedades condicionan estados en los que la capacidad de síntesis se ve disminuida por debajo de las demandas metabólicas funcionales; en tal caso, algunos nutrientes pueden requerirse, pero sólo de manera transitoria, por lo que se denominan "condicionalmente esenciales".

CLASIFICACIÓN DE LOS AMINOÁCIDOS

No esenciales:

- glutamato
- aspartato

Esenciales:

- valina
- leucina
- isoleucina

Semiesenciales:

- glicina
- serina

Condicionalmente esenciales:

- cisteína
 - taurina
 - tirosina
 - arginina
 - aminoácidos de cadena ramificada
-

- En el estudio de los requerimientos de aminoácidos en pacientes pediátricos se observó que las vías metabólicas de aminoácidos aromáticos, sulfurados y los del ciclo de la urea parecían sufrir cambios que se reflejaban en las necesidades especiales de estos aminoácidos en el recién nacido.



"Año de la Infraestructura para la integración"

- Snyderman⁵ fue de los primeros investigadores en hacer evidente la existencia de aminoácidos condicionalmente esenciales para el recién nacido; con base en observaciones realizadas sobre el crecimiento, la retención de nitrógeno y las concentraciones séricas de proteínas plasmáticas en niños que recibían fórmulas a las que se suprimían aminoácidos individuales, como: cisteína e histidina. Observó que la falta de ingestión de estos aminoácidos detiene el crecimiento, produce menor retención de nitrógeno y bajas concentraciones séricas de estos compuestos de proteínas.
- La solución ideal de aminoácidos cristalinos para infusión intravenosa en recién nacidos debe ser eficiente en su objetivo y segura en su administración. Se consideran como aminoácidos importantes en las formulaciones para nutrición parenteral los siguientes: cisteína, taurina, tirosina, arginina y glicina

Concentración de aminoácidos en fórmulas de nutrición parenteral

| Aminoácido | Concentración | Efecto |
|------------|----------------|------------------------------|
| Cisteína | Baja o ausente | Condicionalmente esencial |
| Aspartato | Baja | Neurotóxico |
| Glutamato | Baja | Neurotóxico |
| Tirosina | Baja o ausente | |
| Metionina | Exceso | Compensar cisteína |
| Glicina | Exceso | Incrementar Nitrógeno |
| Alanina | Exceso | Incrementar Nitrógeno |
| Arginina | Exceso | Evitar produce hiperamonemia |

CISTEÍNA:

- Aminoácido sulfurado que además de ser un componente de proteínas importante es precursor de la taurina y uno de los componentes del glutatión. Se forma a través de la vía de la transulfuración a partir de metionina con la participación de la enzima cistationasa (figura 1). La actividad de la cistationasa hepática está ausente o disminuida en el feto y en el recién nacido.⁶ La cistationasa puede identificarse en otros tejidos extrahepáticos fetales, pero es inadecuada para cubrir las necesidades de cisteína. El hígado es el sitio principal de síntesis. De esta manera, el prematuro puede requerir cisteína para la síntesis de proteínas.
- La cantidad de cisteína necesaria por vía oral para restaurar la ganancia de peso y producir retención de nitrógeno, así como para elevar su concentración plasmática, es de 85 mg/kg/d en niños alimentados



"Año de la Infraestructura para la integración"

con fórmula, según los reportes de Snyderman. Sin embargo, los niños alimentados con leche materna reciben aproximadamente 2.5 g/kg/d de proteínas y de 42 a 43 mg/kg/d de cisteína, la mitad de lo que sugiere Snyderman. A pesar de las diferentes concentraciones de cisteína en las fórmulas lácteas para uso oral, el crecimiento de los niños ha sido similar. Debido a que la cisteína es inestable y la cistina es parcialmente soluble en solución acuosa, ninguna mezcla de aminoácidos para vía parenteral contiene cantidades suficientes de cisteína. La complementación con cisteína agregada a la mezcla de nutrición parenteral puede mejorar las concentraciones plasmáticas de cisteína libre; sin embargo, por sí sola parece no mejorar la retención de nitrógeno ni la ganancia de peso, como se esperaría si este nutriente fuera el requerido en forma exclusiva.⁷

- Se ha postulado que esta situación quizá se deba a que las concentraciones séricas de tirosina sean bajas, de tal modo que una deficiencia de tirosina pudiera enmascarar el efecto positivo sobre el crecimiento y la retención de nitrógeno de la cisteína complementada.⁸ Existen otros estudios en los que la complementación con cisteína y el aporte adecuado de otros aminoácidos favorecen la retención de nitrógeno.⁹
- En general, es aconsejable añadir cisteína a la mezcla de nutrición parenteral, principalmente para los recién nacidos de pretérmino, ya que en ellos la cisteína se considera un aminoácido condicionalmente esencial.¹⁰ No se han definido alteraciones clínicas en el recién nacido de término por la administración de cisteína. El riesgo en el neonato prematuro es que puede evolucionar a acidosis metabólica, situación que debe vigilarse de manera estrecha. En nutrición parenteral la dosis que se recomienda es de 121 mg (1 mmol/kg/d o de 0.4 a 0.8 mmol/dL asumiendo que se proporcionan 125 mL/kg/d).¹¹ A pesar de las diferentes concentraciones, el crecimiento de los niños fue similar.

TAURINA

- Es el ácido B amino sulfónico que se produce de forma endógena a partir de la cisteína. Se encuentra en compartimentos intra y extracelulares. El hombre no la sintetiza bien durante el periodo neonatal. Aunque la enzima Cisteína sulfínico decarboxilasa tiene una adecuada concentración en el hígado fetal, la actividad es baja. El contenido de taurina en el cerebro y la retina es alto durante el desarrollo, pero disminuye después del nacimiento.¹²
- En los niños que recibían nutrición parenteral sin taurina se observaron alteraciones en los potenciales evocados y electroretinogramas.¹³ La



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

complementación con taurina mostró restaurar estas alteraciones. Antes de la década de 1980, las fórmulas lácteas infantiles no contenían taurina, por lo que los niños sufrían deficiencias. La taurina cumple funciones importantes en el recién nacido, por lo que debe agregarse en su alimentación.¹⁴ Entre esas funciones están: conjugación de ácidos biliares, osmoregulación, neurotransmisor o modulador de neurotransmisores. In vitro funciona como antioxidante y es un aparente factor de crecimiento.¹⁵

- Los lactantes alimentados con leche humana que contiene taurina tienen mayor velocidad de síntesis de sales biliares, y se cree que ésta sea la causa de la absorción más eficiente de las grasas que tienen estos niños en comparación con los que reciben fórmulas lácteas. Existen datos de que la complementación de taurina en la mezcla de nutrición parenteral puede disminuir la prevalencia de colestasis en pacientes con alimentación parenteral prolongada, razón por la cual las soluciones de nutrición parenteral pediátrica contienen taurina.¹⁶
- No se ha reportado toxicidad con taurina. La concentración en la leche humana es de 40 a 50 micromoles/kg/d. Algunas formulaciones de aminoácidos para uso intravenoso tienen 50 mmol/2.5 g de aminoácidos.¹⁷ Se debe administrar taurina a todo paciente con nutrición parenteral a dosis que varían de 40 a 120 micromoles/dL.

TIROSINA:

- Es producto de la hidroxilación de fenilalanina, la enzima reguladora es la fenilalanina hidroxilasa. La tirosina es uno de los aminoácidos considerados por Snyderman como transitoriamente esenciales en la etapa neonatal. Al estudiar la capacidad funcional de su vía metabólica se encontró que en el feto la acción de la fenilalanina hidroxilasa hepática está disminuida en 59% en relación con las concentraciones del adulto. Por lo tanto, el recién nacido tiene menos capacidad para sintetizar tirosina, así como función limitada para su metabolismo y ésta pudiera ser la causa de la tirosinemia transitoria que se ha comprobado en neonatos.¹⁸
- La concentración de este aminoácido es baja en las formulaciones de nutrición parenteral de uso pediátrico porque es insoluble en la mezcla de aminoácidos. La única sal soluble de tirosina que se puede agregar a la nutrición parenteral es la n-acetyl tirosina, pero no es una fuente óptima del aminoácido, por lo que la concentración plasmática de tirosina en estos niños es baja.¹⁹



"Año de la Infraestructura para la integración"

- Hay algunas alteraciones del metabolismo transitorias que pueden volverse problemas serios en un neonato y evolucionar hasta la muerte, pero si se diagnostican y tratan de manera adecuada puede lograrse la recuperación, incluso, sin secuelas. Los siguientes son errores transitorios del metabolismo
 - Diabetes transitoria del recién nacido
 - Hiperamoniemia transitoria del recién nacido
 - Tirosinemia transitoria del recién nacido (en especial, del recién nacido prematuro)
 - Algunas variedades del ciclo de la urea
 - Hiperглиcemia no cetósica transitoria del recién nacido
- La hipertirosinemia neonatal es un reflejo directo del tipo de proteína que ingiere el neonato, por lo general con alto contenido de aminoácidos aromáticos. La tirosinemia es más frecuente que la hiperfenilalaninemia, quizá porque la síntesis pudiera mantenerse, mas no así la capacidad de degradación. Existen datos suficientes para sugerir que la fenilalanina y la metionina se metabolizan de manera diferente cuando se administran por vía parenteral en comparación con la vía enteral, por lo que la tirosina es un aminoácido esencial en los niños con nutrición parenteral.²⁰
- Se desconocen los efectos de concentraciones plasmáticas elevadas de tirosina, pero en recién nacidos de bajo peso es concomitante con secuelas neurológicas.²¹ La concentración de tirosina en la leche humana es de 47 mg/g, la cantidad requerida para restaurar la ganancia de peso y retención de nitrógeno, así como para aumentar las concentraciones plasmáticas es de 50 mg/kg/d. Aún no se ha determinado la cantidad segura para infusión intravenosa. Parece razonable recomendar tirosina parenteral a razón de 45 mg/kg/d; sin embargo, no hay pruebas de que esta dosis por sí sola contribuya a la aparente ganancia de peso y retención de nitrógeno en niños con nutrición parenteral.

ARGININA

- Es un ácido básico que se considera aminoácido condicionalmente esencial durante los periodos de recuperación de una enfermedad debilitante. Su complementación parece mejorar la retención de N₂, cicatrización y respuesta inmunológica de pacientes quirúrgicos.²² Las siguientes se le atribuyen como acciones específicas: ser precursor de la síntesis de creatinina, en dosis farmacológicas estimula la secreción de insulina y hormona del crecimiento (acción por la que se considera un aminoácido con efecto anabólico). También es precursora de guanidino-N₂ en la producción de óxido nítrico, es potente vasodilatador endotelial con efecto



"Año de la Infraestructura para la integración"

relajante en el músculo liso, incrementa la respuesta inmunológica celular a través de las células T (efecto inmunoprotector). En pacientes sometidos a intervención quirúrgica incrementa la respuesta de linfocitos T y aumenta el número de células T helper recuperando la función de la célula T. Se ha postulado que participa mejorando la respuesta a la infección.²³

- La toxicidad aparece con dosis 20 a 30 veces mayores a la ingestión diaria recomendada. Puede ser tóxica si hay deficiencia de arginasa o insuficiencia hepática. Es importante conocer su potente efecto estimulador de insulina, ya que puede producir hipoglucemia. El exceso de arginina se vincula con la toxicidad pancreática.²³
- El ciclo de la urea representa un proceso metabólico decisivo para la remoción de productos de desecho del nitrógeno. Todas las enzimas necesarias se encuentran en el hígado fetal. Los prematuros con nutrición parenteral sin arginina evolucionan a hiperamonemia, y muestran que el ciclo no está completamente activo. La argininosuccinato liasa sólo tiene 2% de la actividad del adulto. Los complementos con arginina compensan los efectos de este bloqueo metabólico. El beneficio de la arginina es más hacia la protección contra el exceso de amonio, que por el efecto sobre el crecimiento y el equilibrio nitrogenado.²⁴
- La leche humana proporciona casi 0.3 mmol/kg/d y las fórmulas lácteas, alrededor de cinco veces más del aporte en la leche materna. En nutrición parenteral se recomienda un aporte de 1-2 mmol/kg/d.

GLICINA

- Es un aminoácido no esencial usado con frecuencia para lograr el equilibrio de aminoácidos esenciales en las mezclas de nutrición parenteral. Las soluciones con excesiva cantidad de glicina pueden causar hiperglucemia e hiperamonemia en el grupo de recién nacidos.²⁵ Es necesario contar con una mezcla más variable de aminoácidos no esenciales y no exclusivamente a expensas de la glicina para proporcionar estabilidad a las preparaciones de nutrición parenteral.
- La glutamina y alanina constituyen más del 50% de los aminoácidos liberados por el músculo esquelético. El objetivo de esta producción es que el músculo extraiga nitrógeno desgastado sin producir cantidades tóxicas de amonio; en el riñón se toma el grupo amino del ácido glutámico para mantener el equilibrio ácido-base. En general, la glutamina sirve para procesos de síntesis proteínica principalmente en células de recambio



"Año de la Infraestructura para la integración"

acelerado e inclusive para proteínas cuya formación es rápida, como ocurre en mecanismos de defensa o estado de estrés. Neu y Lacey demostraron que los prematuros extremos a los que se les adicionó glutamina en 15% y 25% de los aminoácidos totales mejoraron su estancia ventilatoria. La glutamina es inestable en agua, por lo que la presentación comercial para la nutrición endovenosa es como dipéptido alanil-glutamina.

AMINOÁCIDOS CRISTALINOS AL 10% EN NUTRICION PARENTERAL DEL RECIÉN NACIDO DE MUY BAJO PESO AL NACER

- La nutrición parenteral (NP) es un componente esencial del cuidado de los pacientes ingresados que no toleran una alimentación enteral. La provisión de la NP es un proceso complejo en el que, de forma coordinada, se incluyen las siguientes tareas: prescribir, evaluar la idoneidad de la solución prescrita, elaborar las soluciones, prevenir precipitaciones, contaminación o incompatibilidades farmacológicas y controlar la calidad de la solución elaborada.

Requerimientos Nutricionales para infantes pretérmino*¹

| | |
|----------|--------------------|
| Energía | 110-20 kcal/kg/día |
| Proteína | 3-3.8 g/kg/día |
| Grasas | 4.5-6.8 g/kg/día |
| Calcio | 120-230 mg/kg/día |
| Fósforo | 60-140 mg/kg/día |

*Recomendaciones del Grupo de consenso internacional

- La prescripción de la nutrición parenteral, deber centralizarse a través de un equipo multidisciplinario de soporte nutricional. Pueden utilizarse soluciones estandarizadas o individualizadas de acuerdo con el peso y la edad. La elaboración se realiza en los servicios de farmacia en cámaras de flujo laminar. Allí se traducen los gramos de glucosa, lípidos, etc., en volúmenes de las soluciones específicas. Aunque hay una tendencia creciente a utilizar mezclas ternarias (glucosa, aminoácidos y lípidos en la misma bolsa), la preocupación por su estabilidad, sobre todo en neonatos y lactantes, favorece el uso de soluciones separadas de lípidos.
- La terapia nutricional parenteral en pediatría se recomienda en los siguientes condiciones y cuadros clínicos:

¹ McGuire W, Henderson G, Fowlie PW. Feeding the preterm infant. BMJ. 2004 Nov 20;329(7476):1227-30.



"Año de la Infraestructura para la integración"

| CONDICIÓN | CUADRO CLÍNICO |
|--|---|
| A. Indicaciones digestivas | |
| Patologías neonatales, congénitas o adquiridas | <ul style="list-style-type: none"> — Resecciones intestinales — Íleo meconial, atresias intestinales — Gastrosquisis, onfalocele — Enfermedad de Hirschsprung complicada — Hernia diafragmática — Seudoobstrucción intestinal |
| Malabsorción | <ul style="list-style-type: none"> — Enterocolitis necrotizante — Diarrea grave prolongada — Síndrome de intestino corto — Enterostomía proximal — Fístulas — Linfangiectasia intestinal — Algunas inmunodeficiencias — Enteritis por radiación |
| Otras causas | <ul style="list-style-type: none"> — Enfermedad inflamatoria intestinal — Pancreatitis aguda grave — Ascitis quílosa, quilotórax |
| B. Indicaciones extradigestivas | |
| Prematuridad | <ul style="list-style-type: none"> — Grandes quemados — Politraumatismos |
| Hipercatabolismo | <ul style="list-style-type: none"> — Gran cirugía — Trasplante de órganos (hígado, ζ médula ósea, intestino) — Caquexia cardíaca |
| Fallo visceral | <ul style="list-style-type: none"> — Insuficiencia hepática o renal aguda |
| Cáncer | <ul style="list-style-type: none"> — Mucositis grave |

- La nutrición parenteral (NP) se usa de forma exitosa para promover el crecimiento en un amplio marco de enfermedades en los primeros años de la vida. La inmadurez funcional del tracto digestivo en el recién nacido prematuro junto con la cirugía gastrointestinal, los estados hipercatabólicos y la malabsorción intestinal son las indicaciones más frecuentes ¹.
- La nutrición parenteral debería usarse sólo en niños que no puedan o no deban comer o que no lo hacen en cantidad suficiente y que no pueden ser alimentados por vía enteral. ^{4, 5}.
- A diferencia de la NP en el adulto, la estandarización es poco frecuente. La individualización de la prescripción asociada a un buen programa informático que traduzca los gramos de glucosa, lípidos, aminoácidos, etc., en volúmenes de las diferentes soluciones garantiza la idoneidad de los aportes, con un bajo número de errores ⁶⁻⁹. También difiere con respecto a los adultos en el uso de mezclas ternarias (soluciones "todo-en-uno");



"Año de la Infraestructura para la integración"

siendo frecuente en lactantes y niños pequeños el uso de soluciones de aminoácidos, glucosa y lípidos, debido a problemas de estabilidad ¹⁰. No obstante, si se guarda un respetuoso orden en la elaboración y se mantienen determinadas proporciones de nutrientes, es posible el uso de las mezclas ternarias en este grupo de edad ^{11, 12}.

- El recién nacido enfermo está expuesto a muchos factores, como en el caso del prematuro extremo que, por diversas circunstancias, tiene que permanecer en ayuno por tiempos variables. Aun cuando en las últimas décadas ha habido evidente mejoría en el manejo intensivo de estos bebés, son pacientes que tienden a permanecer en estado catabólico por tiempos prolongados y que tienen un requerimiento basal alto con una pérdida diaria de, aproximadamente, 1% de los depósitos de proteína. Un ingreso adecuado de calorías será importante para la promoción óptima de proteínas, por lo que se recomienda una relación de calorías no proteínicas/g de nitrógeno de 200:1. Se debe tener cuidado debido a que un riñón inmaduro, de un prematuro extremo, es incapaz de excretar nitrógeno e iones de amonio. El bebé prematuro, en términos generales, alcanza un buen crecimiento con aporte de esta variable nutricional entre 3.5 y 4 g/kg/d con una relación energética por gramos de proteína de 1:30-40 kcal/kg/d.
- Las necesidades de proteínas varían también con la edad. Los aportes recomendados para garantizar un buen balance nitrogenado y un crecimiento adecuado son:
 - 3,0 g/kg/día en recién nacidos pretérmino;
 - 2,5 g/kg/día en lactantes menores de 2 años;
 - 1,5 a 2,0 g/kg/día en los niños hasta la adolescencia, y
 - 1,0-1,5 g/kg/día en adolescentes y adultos.
- Las soluciones de aminoácidos y dextrosa suelen filtrarse a través de un filtro de 0,22 μ que retiene las bacterias. Como la contaminación bacteriana es rara por la preparación de la NP en cámaras asépticas de flujo laminar, es más importante su papel removedor de partículas²⁰. En las soluciones ternarias es preciso utilizar un filtro que permita el paso de partículas de grasa inferiores a 1,2 μ ²¹.
- En el mercado nacional existen diferentes fórmulas con aminoácidos, los que proporcionan concentraciones plasmáticas bajas de algunos aminoácidos indispensables, por lo que es necesario mezclas de aminoácidos especiales para recién nacidos. Es decir, mezclas con aminoácidos esenciales, como taurina, cisteína, tirosina, concentraciones altas de aminoácidos de cadena ramificada y fracciones bajas de glicina, metionina y fenilalanina. El



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

Consenso mundial recomienda el uso de soluciones de aminoácidos específicas para niños, con un mayor contenido de estos aminoácidos considerados no esenciales y menor cantidad de aminoácidos aromáticos y sulfurados. No existe acuerdo en hasta qué edad deben emplearse estas soluciones aunque en la práctica se usan en niños menores de 10 años.

- Los aminoácidos para nutrición parenteral no están incluidos en la 14^o Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud, ni en el Petitorio Nacional de Medicamentos Esenciales (PNME) vigente (Resolución Ministerial 414-2004).
- En el mercado mundial se encuentran disponibles soluciones de aminoácidos cristalinos con tampones de acetato: ácido acético, en vez de cloruro para disminuir la incidencia de acidosis. En la nutrición pediátrica se debe utilizar soluciones de aminoácidos específicas para pediatría, con un contenido mayor en varios aminoácidos considerados no esenciales en el adulto: histidina, taurina, cisteína/cistina, tirosina, prolina y glicina. Los aminoácidos (taurina y Cisteína) son condicionalmente esenciales en los recién nacidos y lactantes.
- En el Perú los aminoácidos se comercializan en concentraciones que oscilan desde el 3.5% hasta el 15%, y en la forma farmacéutica de frascos por 100, 250 y 500 mililitros. La única fórmula pediátrica disponible en Perú es Aminosteril Infant® (Fresenius-Kabi), el resto de soluciones son formulaciones destinadas al uso en adultos, sus perfiles aminoacídicos se muestran en la tabla adjunta:
- Entre otras consideraciones para la adquisición, prescripción y uso de aminoácidos al 10% se encuentran el costo Tratamiento/día y Coste tratamiento completo en neonato de muy bajo peso al nacer²: La dosis de aminoácidos oscila entre 0,5g/kgpeso/día (2.5 ml) – 4 g/kgpeso/día (20 ml) con un costo diario para un paciente de que oscila entre S/. 0.31 y S/. 2.41 y del tratamiento promedio (10 días) entre S/. 3.1 y S/. 24.1³

² Es el neonato que tiene un peso inferior a 1.5Kg, para el ejemplo se considerará un neonato de 1 kg

³ Estos precios corresponden cuando la preparación se realiza en una central de mezclas de terapia nutricional



"Año de la Infraestructura para la integración"

Comparación de las diversas formulaciones de aminoácidos al 10% disponibles en el país

| COMPOSICIÓN | FORMULACIONES PEDIATRICAS | | FORMULACIONES PARA ADULTOS | | | | |
|--|---------------------------|----------------|----------------------------|-------------|-----------|-----------|-----------|
| | TROPHAMINE | AMINOSTERIL PF | AMINOPLASMAL | AMINOSTERIL | SORBAMIN | GLAVAMIN | POLIAMIN |
| Electrolitos | NO | NO | SI | NO | SI | NO | NO |
| L-isoleucina | 820 mg | 800 mg | 510 mg | 467 mg | 502 mg | 560 mg | 690 mg |
| L-leucina | 1400 mg | 1300 mg | 890 mg | 706 mg | 968 mg | 790 mg | 910 mg |
| Lisina | 820 mg | 820 mg | 700 mg | 746 mg | 747 mg | | |
| (añadida como acetato de L-lisina) | 1200 mg | 1200 mg | - | - | | 1270 mg | 1023 mg |
| L-metionina | 340 mg | 312 mg | 380 mg | 410 mg | 415 mg | 560 mg | 530 mg |
| L-fenilalanina | 480 mg | 375 mg | 510 mg | 482 mg | 498 mg | 585 mg | 560 mg |
| L-treonina | 420 mg | 440 mg | 410 mg | 421 mg | 528 mg | 560 mg | 400 mg |
| L-triptófano | 200 mg | 201 mg | 180 mg | 182 mg | 142 mg | 190 mg | 150 mg |
| L-valina | 780 mg | 900 mg | 480 mg | 592 mg | 749 mg | 730 mg | 660 mg |
| Cisteína | < 16 mg | 70 mg | 68 mg | - | 82 mg | - | 20 mg |
| (como HCl monohidratado de L-cisteína) | < 24 mg | - | - | - | | | |
| L-histidina | 480 mg | 476 mg | 520 mg | 288 mg | 486 mg | 680 mg | 280 mg |
| L-tirosina | 240 mg | 517.60 mg | 300 mg | - | 50.2 mg | - | - |
| N-acetil-L-tirosina | 240 mg | - | 123 mg | - | - | - | - |
| Aminoácidos no esenciales: | | | | | | | |
| L-alanina | 540 mg | 930 mg | 1370 mg | 1500 mg | 683 mg | 2730 mg | 710 mg |
| L-arginina | 1200 mg | 750 mg | 920 mg | 1064 mg | 1061 mg | - | 950 mg |
| L-prolina | 680 mg | 971 mg | 890 mg | 1500 mg | 396 mg | 680 mg | 1120 mg |



"Año de la Infraestructura para la integración"

Comparación de las diversas formulaciones de aminoácidos al 10% disponibles en el país

| COMPOSICIÓN | FORMULACIONES PEDIATRICAS | | FORMULACIONES PARA ADULTOS | | | | |
|--------------------------|---------------------------|----------------|----------------------------|-------------|----------|----------|----------|
| | TROPHAMINE | AMINOSTERIL PF | AMINOPLASMAL | AMINOSTERIL | SORBAMIN | GLAVAMIN | POLIAMIN |
| L-serina | 380 mg | 767 mg | 240 mg | - | 98 mg | 450 mg | 590 mg |
| Glicina | 360 mg | 415 mg | 790 mg | - | 1151 mg | - | 1400 mg |
| Ácido L-aspártico | 320 mg | - | 130 mg | - | 405 mg | 340 mg | - |
| Ácido L-glutámico | 500 mg | - | 460 mg | - | 493 mg | 560 mg | - |
| Taurina | 25 mg | 400 mg | - | - | - | - | - |
| Otros Aminoácidos | | | | | | | |
| Asparagina | - | - | 372 mg | - | 206 mg | - | - |
| l-ornitina | - | - | 320 mg | - | 242 mg | - | - |
| L-glicil-l-glutamina | - | - | - | - | - | 3027 mg | - |
| L-glicil-l-tirosina | - | - | - | - | - | 345 mg | - |
| Citrulina | - | - | - | - | 49 mg | - | - |
| arginina acetato | - | - | - | - | - | 305 mg | - |
| Total de aminoácidos: | 100 g/L | 100 g/L | 100 g/L | 100 g/L | 100 g/L | 100 g/L | 100 g/L |
| Nitrógeno total: | 15.5 g/l | | | | | | |
| Proteínas: | 97 g/l | | | | | | |

Fuente: PERUDIS-DIGEMID-MINSA. REPORTE FORMULACIONES VIGENTES A NOVIEMBRE DEL 2005



III. CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la revisión realizada y a la evidencia encontrada se puede afirmar que los aminoácidos son tratamiento de soporte para los neonatos de muy bajo peso al nacer (peso mayor a 500 mg pero menor al de la edad gestacional), prioritario para la recuperación nutricional y el mantenimiento del metabolismo, catabolismo y anabolismo celular.
2. Es necesario evaluar las implicaciones clínicas del metabolismo de los aminoácidos infundidos por vía intravenosa en recién nacidos, ya que pueden influir en el desarrollo neurológico, así como considerar las limitantes en el metabolismo de los aminoácidos del recién nacido prematuro.
3. Las mezclas de nutrición parenteral destinadas a adultos pueden producir deficiencia de cisteína e incremento de tirosina. Las concentraciones plasmáticas se consideran elevadas para metionina, serina, arginina, glicina y bajas para cisteína. Se debe tener precaución con la administración de arginina, ya que es precursor del óxido nítrico que es un potente vasodilatador. Asimismo, el glutamato y aspartato son neurotóxicos. Además de las alteraciones del patrón de aminoácidos en plasma puede haber también cambios a nivel tisular. Existe la hipótesis de que la disminución de glutatión secundaria a la concentración plasmática baja de cisteína puede aumentar el daño oxidativo en el neonato enfermo. En cambio, si el glutatión es bajo y el aporte de oxígeno es elevado puede aumentar la apoptosis en las células del sistema nervioso.
4. Los aminoácidos al 10% como parte de un régimen de terapia nutricional parenteral debe ser supervisado por un equipo multidisciplinario de salud y preparado en condiciones que garanticen su apirogenicidad, estabilidad, esterilidad y efectividad, en estas condiciones el tratamiento es costo efectivo para el tratamiento del neonato de muy bajo peso al nacer.
5. Por las razones descritas anteriormente, la Dirección Ejecutiva de Acceso y Uso de Medicamentos, de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas, considera que:
 - a. La adquisición efectuada de **Aminoácidos al 10% fórmula pediátrica**, autorizada por el Comité Farmacológico del Instituto Especializado Materno Perinatal, se encuentra justificada para ser utilizada como parte de la terapia nutricional de los niños y prematuros de muy bajo peso al nacer que tienen impedida la vía enteral/oral.
 - b. La adquisición de **Aminoácidos al 10% fórmula adultos**, no se encuentra justificada para el uso de prematuros existiendo la formulación pediátrica.



IV. **BIBLIOGRAFIA:**

1. Aga Technical review on parenteral nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 970-1001.
2. AHFS drug information. Disponible en <http://www.ashp.org/ahfs>. Accesado en marzo del 2005.
3. American Gastroenterological Association. Medical Position Statement: Parenteral Nutrition. *Gastroenterology* 2001; 121: 966-969.
4. American Society of Health-System Pharmacist. Pharmacist Drug Handbook.
5. Aspen Board of Directors and the Clinical Guidelines Task Force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients. *J Pen* 2002; 26 (suppl 1):1SA-138SA.
6. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain 2005. British National Formulary N° 49. Disponible en <http://www.bnf.org/bnf/bnf/current/openat/>. Accesado 25 Abril 2005.
7. Drug Dex – Micromedex. Disponible en <http://www.thomsonhc.com/home>. Accesado en marzo del 2005.
8. Garnacho J, Ortiz C, Jiménez F, García J, Jiménez L, Garnacho M, Barrero A. Clinical and metabolic effects of two lipid emulsions on the parenteral nutrition of septic patients. *Nutrition* 2002;18:134-138.
9. Goulet O. Parenteral nutrition. En: Gracey M, Walker Smith JA (eds.). *Diarrheal disease. Nestlé Nutrition Workshop. Serie n° 38. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997; 317-338.*
10. Greene HL, Hambidge KM, Schanler R, Tsang RC. Guidelines for the use of vitamins, trace elements, calcium, magnesium, and phosphorus in infants and children receiving total parenteral nutrition: report of the Subcommittee on Pediatric Parenteral Nutrition Requirements from the Committee on Clinical Practice Issues of the American Society for Clinical Nutrition. *Am J Clin Nutr* 1988; 48: 1324-1342.
11. Heird WC. Amino acids in pediatric and neonatal nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 1:73-8.
12. Martínez Costa C, Sierra C, Pedrón Giner C, Moreno Villares JM, Lama R, Codoceo R. Nutrición enteral y parenteral en pediatría. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl. 3): 1-33.
13. Ministerio de Salud del Perú. Base de Datos PERUDIS. Accesado en marzo del 2005.
14. Noel RA, Udall JN. Parenteral Nutrition. En: *Nutrition in Pediatrics. Basic science and clinical applications. Walker WA, Watkins JB (eds.). BC Decker, Hamilton, 1997; 734-746.*
15. Puntis JWL. Parenteral nutrition in infants. En: *Nutrition in the infant. Problems and practical procedures. Preedy V, Grimble G, Watson R (eds.). Greenwich Medical Media, London, 2001; 79-91.*
16. RDA: <http://www.nal.usda.gov/fnic/dga/rda.pdf>
17. Shulman: *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, Volume 36(5).May/June 2003.587-607
18. Patti J. Early aggressive nutrition in the neonate. *Neo Reviews* 1999:e45-e55.
19. Patti JT, Anne HA, Karen AB. Protein balance in the first week of life in ventilated neonates receiving parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1998;68:1128-35.
20. Peñaloza-Santillán JA, García CA. Nutrición parenteral total en niños recién nacidos a término y prematuros con patología grave. *Metab Nut Art* 1996;5:51-54.
21. Avery ME, Clow CL, Menkes JH, Ramos A. Transient tyrosinemia of the newborn dietary and clinical aspects. *Pediatrics* 1967;39:378.
22. Bassin DK. Neonatal requirements for aminoacids. In: Cynober LA, editors. *Metabolic and therapeutic aspects of aminoacids in clinical nutrition*, 2nd ed. CRC Press, 2004;pp:471-82.
23. Brown MR, Thunberg BJ, Golub L, Maniscalco WM, Cox C,
24. Brunton JA, Ball RO, Pencharz PB. Current total parenteral nutrition solutions for the neonate are inadequate. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000; 3:299-304.
25. Gaull GE, Sturman JA. Development of mammalian sulfur metabolism absence of cystathionasa in human fetal tissues. *Pediatr Res* 1972;6:538-47.
26. Gaull GE. Taurine in pediatric nutrition: review and update. *Pediatrics* 1989;83:433-42.
27. House JD, Pencharz PB, Ball RO. Tyrosine kinetics and requirements during total parenteral nutrition in the neonatal piglet: The effect of glycyl-L-tyrosine supplementation. *Pediatric Res* 1997;41(4):575-83.



MINISTERIO DE SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE
MEDICAMENTOS INSUMOS Y DROGAS



"Año de la Infraestructura para la integración"

28. Huppi PS, Posse S, Lazeyras F, Burri R. Magnetic resonance in preterm and term newborns H spectroscopy in developing human brain. *Pediatr Res* 1991;30:574-8.
29. Mitton SG. Amino acids and lipid in total parenteral nutrition for the newborn. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 1994;18:25-31 <http://jalandanil.tripod.com/NIRMAN/id4.html>
30. Mizunuma T, Kawamura S, Kishino V. Effects of ingesting excess arginina on rat pancreas. *J Nutr* 1984;114:467.
31. Mortensen EL, Michaelsen KF, Sanders SA. The association between duration of breastfeeding and adult intelligence. *JAMA* 2002;287:2365.
32. Okamoto E, Rassin DK, Zucker CL. Role of taurine in feeding the low birthweight infant. *J Pediatr* 1984;104:936-40.
33. Richard C, Khursheed N, Jeejeebhoy MB. Metabolic consequences of total parenteral nutrition. In: Linder MC. *Nutritional biochemistry and metabolism*. 2nd ed. New York: Elsevier Science Co, 1991;pp:425-47.
34. Shapiro DL. Decreased cholestasis with enteral instead of intravenous protein in the very low-birth-weight infant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1989;9:21-27.
35. Snyderman SD, Boyer A, Roitman E. The histidine requirement of the infant. *Pediatrics* 1963;31:786-9.
36. Snyderman SD. The arginina requirement of an infant. *J Dis Child* 1959;97: 192.
37. Sturman JA, Gaull G, Raiha NCR. Absent of cistathionasa in human fetal liver: Is cysteine essential? *Science* 1970;169:74.
38. Sturman JA. Critical review: taurine in development. *J Nutr* 1988;118:1169-76.
39. Taiten DJ, Talbot JM, Waters JH. Assessment of nutrient requirement for infant formulas. *J Nutr* 1998;128:2110S.
40. Uauy R, Greene HL, Heird W. Conditionally essential nutrients: cysteine, taurine, tyrosine, arginine, glutamine, choline, inositol y nucleotides. In: Tsang R, editor. *Nutritional needs of preterm infant*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993.
41. Vinton NE, Heckenlively JR, Laidlaw SA. Visual function in patients undergoing long term total parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 1990;52:895-902.
42. Wrigth K, Ernest KD, Gayland MS. Increase incidence of parenteral nutrition-associated cholestasis with aminosyn PF compared to trophamine. *J Perinatol* 2003;23:444-50.
43. Zlotkin SH, Anderson GH. Sulfur balances in intravenously fed infants: Effects of cysteine supplementation. *Am J Clin Nutr* 1982;36.
44. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Cysteine supplementation to cysteine free intravenous feeding regimens in newborn infants. *Am J Clin Nutr* 1981;34: 914-23.
45. Zlotkin SH, Bryan MH, Anderson GH. Intravenous nitrogen and energy intakes required to duplicate in utero nitrogen accretion in prematurely born human infants. *J Ped* 1981;99:115-20.
46. Zlotkin SH, Stallings VA, Pencharz PB. Total parenteral nutrition in children. *Pediatr Clin North Am* 1985;32:381.

Lima, 31 de Diciembre 2005

SVL/MHP/mhp

Av. Arenales 1302 Oficina 320 Jesús María
Telf. 2658774-2658775-2658776/Telefax 4705997 2660990
e-mail: durm@digemid.minsa.gob.pe

