

Errores innatos del metabolismo

HIPOGLUCEMIAS DE CAUSA METABÓLICA *pág. 284*

Puntos clave

Las hiperamoniemias de origen metabólico representan un importante grupo sindrómico que se atiende en los hospitales y las unidades de metabolismo.

Actualmente el tratamiento dietético es la medida más relevante y logra controlar la expresión clínica en un número elevado de pacientes.

Son básicas la limitación proteica y la suplementación con arginina/citrulina.

Los casos graves precisan del uso adicional de fármacos quelantes de amonio.

Es necesario controlar los efectos secundarios de la dieta limitada en proteínas.

La educación nutricional y las medidas dietéticas tempranas en el domicilio son útiles para la prevención de las descompensaciones y el «hospitalismo» de estos pacientes.

Hiperamoniemias de origen metabólico: diagnóstico, seguimiento y tratamiento

PABLO SANJURJO

Unidad de Metabolismo Pediátrico. Hospital de Cruces. Universidad del País Vasco. Vizcaya. España.
psanjurjo@hcr.uosakidetza.net

Las hiperamoniemias de origen metabólico pueden corresponder a alteraciones primarias o secundarias del ciclo de la urea.

Las enfermedades del ciclo de la urea (ECU) representan una problemática frecuente en el contexto general de los llamados errores innatos del metabolismo (EIM) y suponen un importante grupo de seguimiento en las unidades de metabolismo pediátrico. Sólo la incidencia de una de ellas, el déficit de ornitintrancarbamilasa (OTC), es similar al de la fenilcetonuria (1 por 15.000 recién nacidos). Son además un magnífico ejemplo de enfermedades crónicas con posibilidad de descompensaciones agudas en forma de «crisis de hiperamoniemia» que pueden comprometer la vida del paciente. Por todo ello es muy necesario que, al menos el pediatra hospitalario, esté al corriente de los aspectos terapéuticos en los que la dieta y el empleo farmacológico de los llamados *quelantes de amonio* desempeñarán un papel preventivo y curativo de primer orden.

El ciclo de la urea es de localización hepática y fue inicialmente descrito en el año 1932 por Kreebs y Henseleit. Entre 1940 y 1950 Grisolia, Cohen, Marshal y Ratner¹ (fig. 1) describieron las enzimas que actúan en este ciclo.

Trastornos primarios del ciclo de la urea

Se han descrito 6 entidades clínicas diferenciadas que son consecuencia de alteraciones génicas de los seis distintos pasos enzimáticos descritos. De una manera funcional podemos distinguir las enfermedades de la parte intramitocondrial (fase «alta» del ciclo), necesaria para la síntesis de ci-

trulina y que serán, por consiguiente, formas «hipocitrulinémicas», y las de la parte citoplasmática (fase «baja» del ciclo), que cursarán con diferentes grados de hipercitrulinemia. Las formas clásicas de las primeras son los *deficit de carbamifosfato sintetasa* (CPS I) y de OTC, que diferenciamos bioquímicamente por la excreción urinaria de orotato (disminuida en la CPS I y aumentada en la OTC). Las entidades clínicas que corresponden a la alteración de la segunda parte del ciclo son la *citrulinemia* (donde se observan los máximos valores de citrulina), la *argininsuccinuria* (con excreción elevada de ácido argininsuccínico) y la *argininemia* (única con valores elevados de arginina plasmática).

Todas estas entidades (salvo la argininemia) centran su sintomatología clínica en la tendencia a la hiperamoniemia y su cuadro neurológico consiguiente. El 60% es de comienzo neonatal y el resto puede iniciarse incluso en la época adulta. Existen formas que podríamos considerar intermedias entre las formas primarias y secundarias del ciclo de la urea, como algunas alteraciones del metabolismo de la ornitina (*síndrome HHH* [hiperornitinemia, hiperamoniemia, homocitrulinemia]) que comportan un aumento plasmático de la ornitina y del amonio (hiperamoniemia/hiperornitinemia) y una elevada cantidad de homocitrulina urinaria².

Alteraciones secundarias del ciclo de la urea

Muchos defectos metabólicos genéticos pueden interferir el adecuado funcionamiento

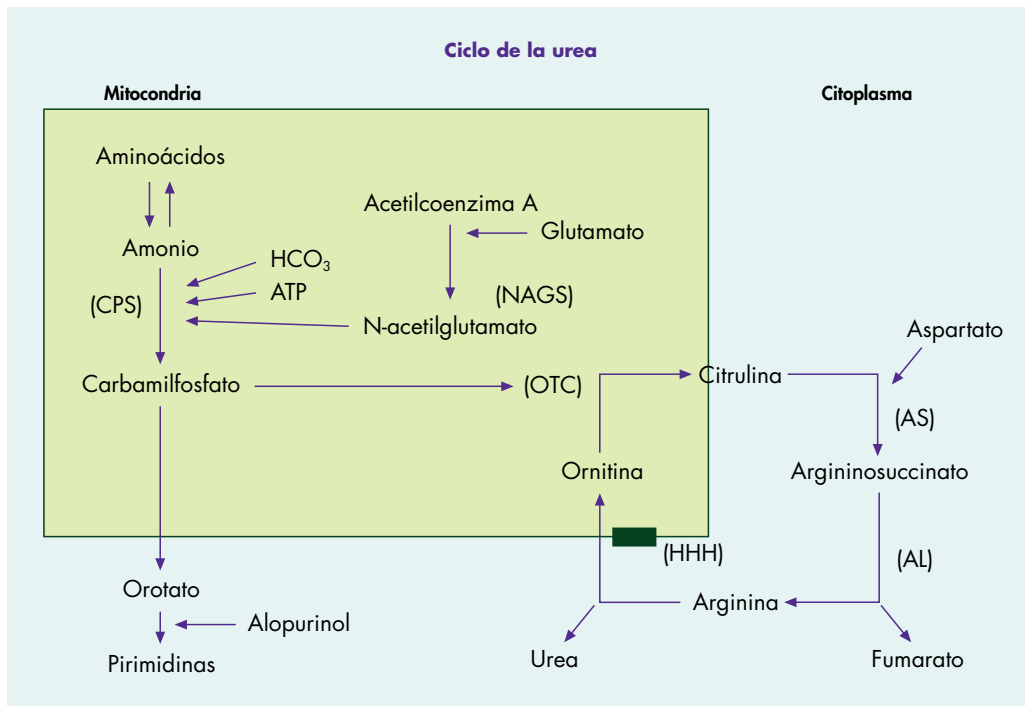


Figura 1. Ciclo de la urea.

del ciclo de la urea (diferentes acidemias orgánicas, trastornos de betaoxidación de la grasa), incluidas situaciones metabólicas o tóxicas que afecten profundamente a la función hepática. En general, originan un grado leve o moderado de hiperamoniemia, aunque ocasionalmente pueden dar lugar a formas graves. Éste es el caso de algunas acidemias orgánicas, principalmente las acidemias metilmalónica y propiónica.

Podría efectuarse una clasificación de las alteraciones secundarias del ciclo según los siguientes apartados:

1. Fenómenos de inhibición enzimática competitiva en el activador inicial (acetilglutamato sintetasa) que parece ser uno de los mecanismos de las acidemias orgánicas.
2. Alteraciones del órgano principal en que asienta el ciclo de la urea: hepatopatías severas.
3. Defectos de síntesis de alguno de los sustratos del ciclo (p. ej., baja disponibilidad de acetilcoenzima A en los trastornos de betaoxidación que dificultará la síntesis de acetilglutamato).
4. Causas no muy bien determinadas, como la hiperamoniemia neonatal transitoria con probable inmadurez enzimática de uno o varios catalizadores del ciclo.
5. Efectos iatrogénicos de ciertos fármacos, como el ácido valproico, que parece interferir la función del CPS I.
6. Alteraciones del paso de la membrana de aminoácidos dibásicos como en la intolerancia congénita a las proteínas con lisinuria (IPL).

Sintomatología clínica

La forma de presentación más clásica, que comprende aproximadamente el 60% de los casos, es de comienzo agudo en el período neonatal^{3,4}. Puede no existir intervalo libre de síntomas, pero lo habitual es que la sintomatología se inicie entre las 24 y 72 h de vida. El recién nacido⁵ comienza con succión débil, hipotonía, vómitos, somnolencia e hiperventilación, y progresa rápidamente a un cuadro de coma y convulsiones. Existe alteración del electroencefalograma (EEG) (lentificación difusa, habitualmente).

Las formas de presentación del lactante y del niño en edad preescolar y escolar suelen estar determinadas por la tendencia a presentar episodios de hiperamoniemia con su conjunto sintomático de vómitos, obnubilación, ataxia e hiperventilación. Puede constatarse una relación con la introducción de mayor cantidad de proteína en la dieta. Durante el período pediátrico también existen formas más paucisintomáticas que comportan uno o dos síntomas como los siguientes: elevación idiopática de las transaminasas, vómitos, anorexia, ataxia, trastornos de la conducta o rechazo de alimentos hiperproteicos. Cuando el comienzo sintomatológico tiene lugar en la época adulta⁶, el cuadro suele ser neurológico⁷ (migraña, disartria, ataxia) o psiquiátrico (alucinaciones). La hiperargininemia es una entidad infrecuente que no cursa con una sintomatología como la descrita, puesto que el grado de hiperamoniemia es leve o moderado. Se manifiesta clínicamente como una diplegía espástica a partir del segundo año de vida, retraso psicomotor y convulsiones.

Lectura rápida



Introducción y clasificación

Las hiperamoniemias de origen metabólico constituyen uno de los grupos sindrómicos de la enfermedad pediátrica metabólica más relevantes.

La función básica del ciclo de la urea es la detoxificación del amonio. Hay 2 grandes grupos de trastornos del ciclo de la urea: primarios y secundarios.



Lectura rápida



Clínica

El síntoma clásico de los trastornos primarios es el coma hiperamoniémico neonatal.

Los episodios de hiperamoniemia se acompañan de los siguientes síntomas: vómitos, obnubilación, ataxia e hiperventilación.

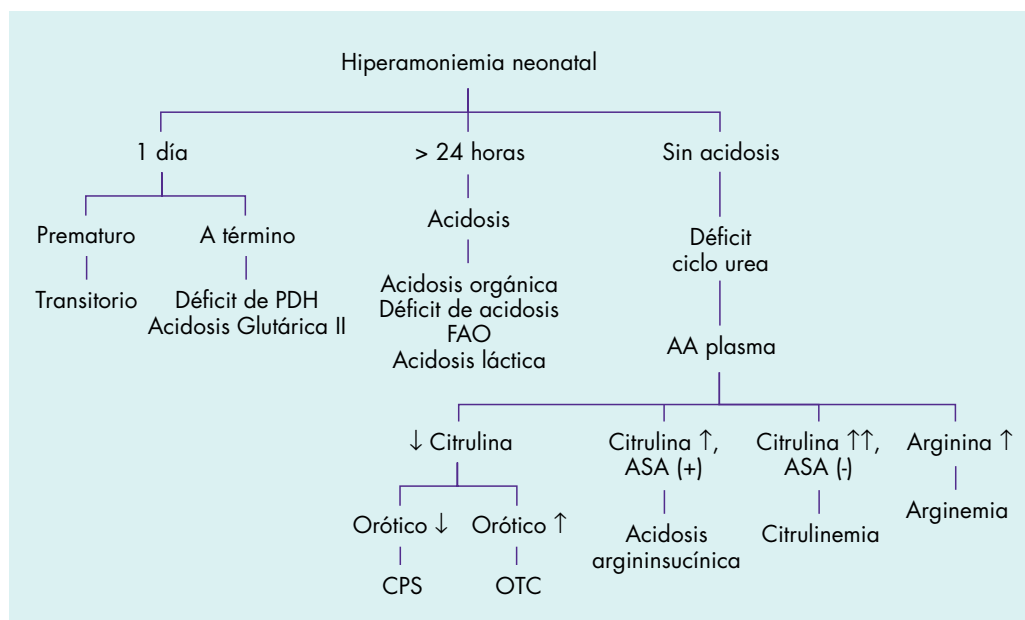


Figura 2. Algoritmo de la hiperamoniemia neonatal. PDH: piruvato deshidrogenasa; PC: piruvato carboxilasa; FAO: defectos oxidación grasa; AA: aminoácidos; ASA: ácido argininsuccínico; CPS: déficit de carbamilfosfatosintasa; OTC: déficit de ornitíntranscarbamilasa.

Diagnóstico

Nos enfrentamos probablemente a un grupo de enfermedades con una frecuencia subestimada (alrededor de 1/25.000 recién nacidos) debido a que muchos casos, sobre todo de formas paucisintomáticas, no son diagnosticados. Además, todavía se confunde algunas formas clásicas de comienzo neonatal con otros procesos más usuales como sepsis o hemorragia intraventricular. Todo ello comporta que el capítulo del diagnóstico resulte de una especial relevancia.

El tipo de herencia puede ser orientador, en el sentido de que la entidad más frecuente —el déficit de OTC— es de transmisión ligada al sexo (cromosoma X), aunque muchos casos son deleciones o mutaciones *de novo*.

En general, el diagnóstico y diagnóstico diferencial de estas entidades requieren:

1. Una fase de sospecha clínica, teniendo en cuenta las formas de comienzo y sintomatología descritas.
2. Estudios bioquímicos iniciales de determinación de amonio y aminoácidos plasmáticos (además de determinaciones hematológicas y bioquímicas generales, incluida la gasometría) y orótico y argininsuccínico urinarios.
3. Estudios enzimáticos y genéticos específicos.

El diagnóstico de formas monosintomáticas correspondientes a variantes heterocigóticas de déficit de OTC⁸ (la entidad más frecuente) puede ser difícil⁹, para ello se deben realizar estudios que evidencien la alteración molecular, como las pruebas de alopurinol¹⁰ (en el que aumentaría la

excreción de ácido orótico urinario) o de *flujo de nitrógeno* (se usa un isótopo estable de N₂) que comprueba tras la sobrecarga con CIN₁₅H₄, su distribución entre la glutamina y la urea.

Diagnóstico diferencial

Como el dato bioquímico *guía* del diagnóstico de las ECU es la hiperamoniemia, la mayoría de los algoritmos diagnósticos clásicos parten de este signo (fig. 2). En todo caso es necesario tener en cuenta que debemos enfrentarnos a dos tipos de diagnóstico diferencial: el primero entre las formas primarias y secundarias y el segundo entre las diferentes hiperamoniemias primarias (los trastornos propiamente dichos del ciclo de la urea) (fig. 2).

Seguimiento de las ECU

La pauta de seguimiento sugerida en general para las ECU en *fase crónica* es el de un mínimo de 4 visitas anuales^{11,12}. En ellas se efectúan los controles somatométricos, nutricionales y bioquímicos que se describirán a continuación. Sin embargo, es importante recordar que los casos graves suelen precisar controles más estrechos, bien por su tendencia a las descompensaciones (que origina *consultas extra a demanda*), bien por la necesidad de tratamiento farmacológico que requiera pautas de seguimiento más frecuentes.

Valoración somatométrica trimestral

Se ha sugerido como controles mínimos el peso, la talla y el perímetro cefálico. Otras mediciones como los pliegues subescapular y tricípital pueden ser de ayuda para el control evolutivo de la enfermedad, de los efectos del tratamiento y de la valoración del estado nutricional.

Valoración bioquímica trimestral

Se recomiendan como parámetros mínimos: amonio, transaminasas, aminoácidos, equilibrio acidobásico, bioquímica y hematología general con pruebas de coagulación; semestralmente el control de carnitina, prealbúmina, proteína transportadora del retinol, ácido orótico y aminoácidos urinarios, y anualmente la valoración de elementos traza y ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga.

El amonio es el parámetro analítico esencial en el seguimiento de estos pacientes. Durante los episodios de hiperamonemia debe valorarse diariamente hasta su normalización. En las

formas de comienzo neonatal y durante el primer año de vida debe valorarse quincenalmente durante el primer semestre y mensualmente durante el segundo. Idealmente, no debe exceder de 100 µg/dl durante el período neonatal y de 80 µg/dl durante el resto.

El aminograma plasmático es una importante ayuda en el seguimiento. Las cifras de glutamina pueden ser indicativas del estado de saturación de los sistemas de almohadillado/transporte de amonio. Las de citrulina y arginina deben valorarse por ser aminoácidos sintetizados en el ciclo, que generalmente deben ser suplementados. Los aminoácidos de cadena ramificada pueden expresar el grado de limitación proteica. El rango deseable de valores de aminoácidos se expresa en la tabla 1. Se ha propuesto un patrón de corrección general mediante la relación de cifras normales o elevadas de glutamina (NGI/HGI) y el estado de los aminoácidos esenciales (AEE), aunque presenta un valor relativo como medida en casos individuales (tabla 2).

Tabla 1. Concentraciones plasmáticas recomendadas de aminoácidos

Aminoácido	µmol/l
Arginina	80-150
Acido aspártico	14-50
Citrulina	20-30
Glutamina	800-1.000
Glicina	100-170
Serina	100-170
Treonina	> 80
Leucina	> 70
Isoleucina	> 40
Valina	> 120

Valoración nutricional trimestral

Además de las medidas comentadas para controlar el estado nutricional, es necesario efectuar una valoración dietética para comprobar la ingesta proteica, calórica y de micronutrientes. Es conveniente que el equipo de dietética efectúe una encuesta nutricional semestral o anual y ayude a los padres en la elaboración de las dietas respecto a composición y posibilidad de diversificación.

Otros parámetros de seguimiento

Los estudios de radioimagen como la densitometría ósea y la resonancia magnética cerebral pueden pautarse en función de la edad y de la presencia de posibles complicaciones o secuelas. El estudio del desarrollo psicomotor en su aspecto clínico se efectuará trimestralmente. La valoración del coeficiente intelectual y de desarrollo puede ser anual.

Tabla 2. Medidas correctoras según las concentraciones de glutamina (GIN) y de aminoácidos esenciales (AAE)

GIN/AAE	Proteínas	AAE	Calorías	Fármacos
HGI/AEE bajos	Aumentar	Aumentar	¿Eleva calorías?	Aumentar
HGI/AAE elevados	Disminuir		Aumentar	
HGI/AAE normales			¿Eleva calorías?	
NGI/AAE bajos	Aumentar	Aumentar		
NGI/AAE normales	No variar	No Variar	No variar	No variar

HGI: glutamina elevada; NGI: glutamina normal.

Lectura rápida



Diagnóstico

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y los estudios bioquímicos: amonio, gasometría y valores de aminoácidos.

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial en la época neonatal se establece ante todo con la sepsis y la hemorragia intraventricular.



Lectura rápida



Seguimiento

El seguimiento de los trastornos primarios se plantea trimestralmente con controles clínicos del estado nutricional y bioquímicos (amonio y aminoácidos).

Tratamiento dietético

El tratamiento dietético básico es la combinación de limitación proteica individualizada y la suplementación con arginina o citrulina.

Son necesarias medidas paliativas de la limitación proteica crónica, especialmente garantizar la ingesta calórica y controlar el crecimiento.



Pronóstico

El pronóstico¹³ general reportado en series importantes de pacientes es preocupante. Aunque la mortalidad general de las ECU ha disminuido con las actuales posibilidades terapéuticas, no sucede así con la morbilidad, sobre todo neurológica, en los pacientes con frecuentes descompensaciones hiperamoniémicas. Es conocido que los varones con OTC de comienzo neonatal tienen un pronóstico grave¹⁴, y en la mayoría de los casos se debe realizar un trasplante hepático: se ha reportado recientemente una amplia serie de 74 casos de OTC de inicio neonatal de los que el 50% había fallecido antes de los 4 años y el coeficiente intelectual medio de los supervivientes era de 50%. Asimismo, la citrulinemia neonatal presenta elevadas mortalidad y morbilidad (secuelas neurológicas de mayor o menor gravedad en los casos supervivientes)¹⁵.

Las mujeres con déficit de OTC pueden desarrollar formas severas de la enfermedad, aunque en general su curso clínico es más benigno. Se ha descrito en estas formas heterocigotas de OTC la posibilidad de presentar problemas neurológicos en época adulta.

La dieta limitada en proteínas comporta una tendencia reductora de alcanzar la talla genética máxima.

Hasta la actualidad no se han descrito relaciones genotípicas-fenotípicas en las ECU, aunque, dada la profusión reciente de estudios genéticos, es probable que se reporten en un futuro próximo.

Tratamiento dietético

Limitación proteica: bases teóricas, dosificación y prevención de efectos secundarios

La limitación proteica es la medida más importante en el tratamiento general actual de estos pacientes. Los estudios de Sául Brusilow¹⁶ demostraron hace algunos años que, con baja ingesta de proteínas (0,7 g/kg/día), la eliminación de nitrógeno ureico era tan sólo del 25%. Sin embargo, con una ingesta de proteína con valores de la dieta habitual de un niño (2 g/kg/día), la eliminación del excedente nitrogenado a través de la urea alcanzaba el 80%. Es decir: la «necesidad» del ciclo de la urea se incrementa exponencialmente al aumentar las proteínas de la dieta. En esta misma línea y con estudios del mismo autor se demostraba que el recién nacido y el lactante pequeño utilizan la mayor parte de la ingesta proteica (si ésta se limita al contenido nitrogenado de la leche materna) para el importante anabolismo

que tiene lugar en esta época de la vida, derivando muy poca cantidad hacia la síntesis de urea. De estos estudios básicos pueden extraerse importantes consecuencias terapéuticas:

1. La ingesta del denominado mínimo proteico será imprescindible para la menor derivación posible de amonio hacia una vía metabólica (el ciclo de la urea) alterada que trabaja a muy bajo rendimiento.
2. En los primeros meses de la vida la tolerancia proteica es más elevada debido al potente anabolismo.

La cuantía de la limitación proteica debe ser idealmente individual, buscando lo que se denomina «techo de tolerancia proteica»: podría definirse como la cantidad de proteínas/día que permite mantener al paciente libre de síntomas y con valores de amonio y glutamina en límites adecuados (inferiores a 80 µg/dl y 1.000 µmol/l, respectivamente). La limitación proteica, además de individualizada, debe adaptarse a la situación clínica del paciente. En caso de descompensaciones medias o graves es necesario suprimir temporalmente la ingesta proteica, pero se debe procurar no mantener el régimen sin proteínas más de 48 h. En descompensaciones leves la ingesta proteica se reduce un 50% aproximadamente. Las dosis medias de tolerancia proteica diaria en las ECU se expresan en la tabla 3.

La traducción práctica de esta limitación supone la reducción de la ingesta de los alimentos de contenido proteico elevado: leche, huevos, pescado, carne y legumbres. Debemos lograr un total calórico adecuado, si es posible superior al estándar para la edad, con alimentos de bajo contenido proteico (patata, pasta, cereales). Sin embargo, este tipo de dieta, que correspondería a un vegetarianismo estricto (con limitación incluso de legumbres) sin ingesta de proteínas de alto valor biológico, provocaría a medio y largo plazo una carencia de las vitaminas (fólico, B₁₂, niacina) y minerales (hierro, calcio, selenio, zinc) preferentemente mediados por grupos de

Tabla 3. Tolerancia proteica media en las enfermedades del ciclo de la urea según la edad

Edad	Proteínas (g/kg/día)
0-4 meses	1,6
5-12 meses	1,4
13-36 meses	1,2
4-10 años	1

alimentos de elevado contenido proteico. Asimismo, la ingesta de ciertos aminoácidos, como la lisina y metionina, podría estar comprometida. El crecimiento de estos pacientes y su mineralización ósea son en conjunto menores que el de la población normal, aunque en nuestra casuística sólo los casos de restricción proteica más rigurosa crecen por debajo del tercer percentil o presentan cierto grado de osteoporosis. La dieta base vegetariana de estos pacientes proporciona aproximadamente 0,3-0,5 g/kg/día de proteínas de bajo valor biológico. Para evitar estos efectos secundarios es necesario propiciar la introducción en la dieta de alimentos ricos en proteínas de mayor valor biológico (huevo, leche, yogur, carne, pescado...) y esta ingesta debe ser limitada, rotatoria y repartida. Es decir, ajustada a la máxima tolerancia proteica del enfermo tras restar la ingerida en su dieta vegetariana, rotando los diferentes alimentos ricos en proteínas y distribuyéndolos a lo largo del día (aunque pueda parecer ridículo repartir un yogur o un huevo en 3 tomas al día).

Suplementación con arginina y citrulina.

Otras suplementaciones

Aunque la limitación proteica es la medida dietética más relevante en el tratamiento de las ECU, no sería suficiente si no está acompañada de la suplementación de determinados aminoácidos. De modo que, conceptualmente hablando, *el tratamiento dietético de las ECU es una combinación de limitación/suplementación.*

La *arginina* es normalmente un aminoácido no esencial porque somos capaces de sintetizarlo en el ciclo de la urea. Por ello, todas las ECU excepto la hiperargininemia precisan de su suplementación. La cantidad requerida depende de la situación clinicometabólica (descompensación frente a fase de estado) y de la situación compartimental del bloqueo enzimático (mitocondrial frente a citoplasmático). La citrulinemia¹⁷ y la aciduria arginininsuccínica (enzimopatías citoplasmáticas), en situación de descompensación aguda, pueden requerir hasta 700 mg/kg/día. Sin embargo, en los déficit de CPS I y OTC en fase de estado bastará con 100-150 mg/kg/día. El objetivo de la suplementación con arginina es mantener sus valores plasmáticos entre 50 y 200 mmol/l. Los preparados comerciales habituales se presentan en forma de clorhidrato, para administración por vía oral e intravenosa, y es necesario vigilar la tendencia a la acidosis hiperclorémica, sobre todo cuando se usan dosis elevadas. Otro efecto secundario de la suplementación con arginina es el posible aumento de citrulina y ácido arginininsuccínico, pero estas sustancias pueden eliminarse por la orina (producen un efecto de productos urea-like). Para las ECU de tipo mitocondrial (déficit de

CPS I y OTC) resulta más «fisiológica» la suplementación con *citrulina*¹⁸ en vez de arginina, puesto que es el aminoácido cuya síntesis está directamente alterada. La dosificación recomendada es de 170 mg/kg/día. Existen preparados comerciales de L-citrulina para uso oral.

Para finalizar este apartado resumiremos otros productos coadyuvantes en el tratamiento dietético de las ECU:

1. *Carnitina*: diferentes estudios parecen demostrar que existe una depleción en las crisis de descompensación hiperamoniémica¹⁹, por lo que en estas situaciones es necesario aportar alrededor de 100 mg/kg/día. Más debatido es el empleo de carnitina en fase de estado. En mi opinión, las ECU representan una población de riesgo de hipocarnitinemia debido no sólo al «gasto» en las descompensaciones, sino al tipo de dieta limitada en alimentos que contienen carnitina. Puesto que en la población normal el aporte exógeno puede representar hasta el 70% del total, parece razonable aportar cantidades moderadas de carnitina (10-25 mg/kg/día) en estos pacientes²⁰. A estas dosis no existen efectos secundarios indeseables (olor corporal). En todo caso, es necesario controlar trimestralmente los valores plasmáticos de esta sustancia.

2. *Citrato*: algunos estudios consideran que este producto disminuye la tendencia a la hiperamoniemia posprandial²¹ de estos pacientes y cuando su excreción urinaria es inferior a 300 mmol/mol de creatinina debe ser suplementado. Otros autores relevantes han restado importancia a esta suplementación.

3. *N-carbamilglutamato* (Carbaglu®): se ha recomendado en el déficit de N-acetilglutamato sintetasa, en dosis de 100 a 300 mg/kg/día²², y recientemente en hiperamoniemias secundarias e idiopáticas como tratamiento opcional.

4. Se pueden utilizar suplementos de folato y piridoxina usando de tres a cinco veces las recomendaciones generales.

Manejo dietético en situaciones especiales

Descompensación aguda/crisis de hiperamoniemia.

El manejo dietético en esta situación dependerá del grado de hiperamoniemia y del estado clínico (sobre todo de conciencia) del paciente. Para descompensaciones leves o moderadas (amonio < 250 µg/dl, sin obnubilación importante), las medidas dietéticas deben centrarse en la eliminación temporal de la ingesta proteica (régimen sin proteínas) y en aportar suficientes calorías en forma de soluciones glucosadas para frenar el catabolismo y propiciar anabolismo. Además, la suplementación de arginina debe aumentarse (25-50%) y pasar a la vía intravenosa. Si la suplementación habitual es la citrulina, ésta puede

Lectura rápida



Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico se reserva para los casos graves o de mala evolución y se centra en el uso de quelantes de amonio (fenilbutirato, benzoato).



Lectura rápida



Otros tratamientos

En las crisis graves de hiperamoniemia pueden ser necesarias medidas dialíticas (diálisis peritoneal o mejor hemodiafiltración).

La educación nutricional familiar y las medidas domiciliarias ante enfermedades intercurrentes (líquidos azucarados, antitérmicos) se muestran de gran utilidad.

mantenerse por vía oral a dosis similares (al no disponer de vía intravenosa), siempre que la situación clínica del paciente lo permita.

La eliminación de la ingesta proteica no debe prolongarse más de 48 h, puesto que un régimen prolongado sin proteínas favorece la movilización de proteína endógena. La reincorporación de proteína exógena debe ser lenta y escalonada, con posibilidad de usar un preparado de aminoácidos esenciales: 0,25 g/kg/día el primer día, 0,5 g/kg/día el segundo día, hasta alcanzar la máxima tolerancia cuando los controles bioquímicos lo consientan.

Para descompensaciones más severas se utilizan habitualmente soluciones glucosadas por vía intravenosa al 10% para el aporte calórico, a razón de 150-200 ml/kg/día, aunque esta cantidad debe reducirse si existen datos clínicos de edema cerebral. Puede ser necesario el uso de otra fuente energética, como los lípidos combinados con la glucosa. También la utilización de carnitina a 100 mg/kg/día por vía intravenosa es necesaria en esta situación.

Intervención quirúrgica. Cuando un paciente con una ECU deba someterse a una intervención quirúrgica, será conveniente recurrir a una serie de medidas dietéticas. Los días previos a la intervención (2-7 días según cirugía menor o mayor) se reducirá un 25-50% la ingesta proteica y se aumentará ligeramente la calórica con un preparado especial sin proteínas. Durante la intervención se aportarán soluciones glucosadas (glucosa al 10%) suficientes para evitar el catabolismo. Es conveniente informar al anestesiólogo del beneficio de la utilización de fármacos no hepatotóxicos y de acortar el período de anestesia lo máximo posible.

Medidas domiciliarias

La educación nutricional y la información a los padres acerca de las medidas dietéticas generales y las que pueden iniciar en diferentes situaciones son de gran utilidad para evitar las descompensaciones y la tendencia al «hospitalismo» de estos pacientes y merecen capítulo aparte. En primer lugar, es necesario recalcar que la mejor medida domiciliar es ajustarse a la dieta general propuesta y suprimir la ingesta de productos de composición desconocida. Se evitará que el niño consuma alimentos fuera del domicilio, especialmente snacks y «chucherías» o golosinas. El control del estreñimiento (con probable aumento de la producción y absorción de amonio intestinal) suele realizarlo la propia dieta, que es rica en fibra; sin embargo, en ciertos casos es necesario recurrir al empleo de lactulosa, y reservar para los casos graves el uso de metronidazol para la disminución de la flora bacteriana intestinal amoniogénica. En

caso de comienzo de una enfermedad intercurrente (fiebre, vómitos, rechazo de la alimentación), se reducirá la ingesta proteica al 50% y se mantendrá la ingesta calórica utilizando un preparado especial energético sin proteínas. Se suministrarán soluciones azucaradas (soluciones glucosadas, zumos, agua azucarada), en pequeñas cantidades (15-30 ml) y en dosis muy frecuentes (cada 15 min), y se continuará la suplementación con arginina/citrulina. Si no existe tolerancia oral o empeora el estado general del niño, se recomienda acudir al hospital de referencia. Para los viajes y períodos vacacionales es importante contar con la disponibilidad de los productos especiales (tanto de suplementación como energéticos sin proteínas) para el manejo de posibles enfermedades intercurrentes. También es recomendable el contacto previo con un hospital de referencia cercano al lugar de vacaciones o viaje.

Tratamiento farmacológico

En este grupo de enfermedades contamos con la posibilidad de diversos fármacos *quelantes de amonio* que representan vías alternativas de excreción de nitrógeno²³. Se utilizan distintas sustancias (benzoato, fenilacetato y fenilbutirato) que, combinadas con otras endógenas nitrogenadas (glicina para el benzoato y glutamina²⁴ para fenilacético/fenilpropiónico), forman compuestos conjugados de fácil eliminación renal (ácido hipúrico y fenilacetilglutamina, respectivamente). Por cada mol de benzoato se excreta uno de nitrógeno y su dosificación general es de 250 mg/kg/día repartido en 3-4 tomas. En situaciones agudas específicas su dosificación puede incrementarse hasta los 500 mg/kg/día. El ácido fenilacético tiene unas características organolépticas (olor desagradable) que lo hacen poco apropiado para su utilización por vía oral de forma crónica. Por ello se utiliza el ácido fenilbutírico, que es mejor tolerado. Por cada mol se excretan dos de nitrógeno y su dosificación es de 250 mg/kg/día (aunque se han indicado dosis de hasta 650 mg/kg/día).

Se han descrito algunos efectos secundarios, tanto clínicos como analíticos, por el uso de estos fármacos^{25,26}: tendencia a vómitos, mucositis, alteraciones del ciclo menstrual, acidosis/alcalosis, hipoalbuminemia, hipopotasemia, aumento de transaminasas y depleción de glicina (en el caso del benzoato).

Se han utilizado otros productos en el tratamiento de las ECU como el N-acetilglutamato en el déficit de N-acetilglutamato sintetasa, con un rango de dosis de 100-300 mg/kg/día. También se ha mencionado el uso de citrato,

ácido fólico y piridoxina en el capítulo de tratamiento dietético.

Otro asunto de interés es la problemática del manejo general de los fármacos en estos pacientes. Se recomienda no utilizar fármacos potencialmente hepatotóxicos. En el caso de precisar medicación anticonvulsiva, el ácido valproico es un producto peligroso que puede inducir descompensaciones (sobre todo en déficit de OTC).

Otros tratamientos

Para el manejo clínico de un paciente con ECU en su forma neonatal severa o con una descompensación muy grave, las medidas dietéticas y farmacológicas pueden resultar insuficientes. Así, cuando el amonio supera los 800-1.000 µg/dl y hay alteraciones importantes de la conciencia y el EEG, nos veremos abocados a instaurar medidas de soporte vital y depuración medicoquirúrgica del amonio mediante hemodiálisis o hemodiafiltración²⁷, recurriendo a la diálisis peritoneal si las técnicas previas no resultan posibles.

Se ha descrito un proceder en el denominado *rescate del coma hiperamoniémico*:

1. Soporte vital con posibles medidas de ventilación mecánica.
2. Perfusión de soluciones glucosadas sin aporte de nitrógeno.
3. Disminución de la amoniogénesis intestinal (metronidazol/lactulosa).
4. Administración de benzoato/fenilbutirato (a las dosis máximas señaladas y por vía intravenosa si se dispone de dicha posibilidad).
5. Hemodiálisis y hemodiafiltración. Se debe recurrir a la diálisis peritoneal si no se dispone de estas técnicas de cierta complejidad en el recién nacido.

El *trasplante hepático*²⁸ puede estar indicado en las ECU: en algunas formas de comienzo neonatal (sobre todo citrulinemia y déficit de OTC) con un pronóstico muy grave²⁹. También cuando las descompensaciones hiperamoniémicas son frecuentes y amenazan el adecuado desarrollo psicomotor del paciente. Se ha reportado la necesidad de mantener la suplementación con arginina en estos pacientes posttrasplantados³⁰.

Sin duda, la gran esperanza para el tratamiento de estos pacientes es la *terapia génica*. Para los pacientes afectados de un déficit en OTC parece más cercana puesto que existe actualmente un estudio en humanos (adolescentes y adultos jóvenes afectados) que utiliza un vector viral. Sin embargo, el fallecimiento inesperado de uno de estos pacientes ha frenado lamentablemente esta terapéutica.

Bibliografía

● Importante ●● Muy importante

1. Grisolia S, Rubio V. Algunos aspectos del ciclo de la urea. En: Ochoa S, Leloir LF, Oro J, Sols A, editores. *Bioquímica y Biología molecular para posgraduados*. Barcelona: Salvat, 1987; p. 173-80.
2. Zammarchi E, Ciani F, Pasquini E, Bonocore G, Shih VE, Donati MA. Neonatal onset of hyperornithinemia-hyperamoniemia-homocitrullinuria syndrome with favorable outcome. *J Pediatr* 1997;131:440-3.
3. ● Batshaw ML. Inborn errors of urea synthesis. *Ann Neurol* 1994;35:133-141.
4. ● Leonard JV. Urea cycle disorders. En: Fernandes J, Saudubray JM, Van der Berge G, editors. *Inborn metabolic diseases*. Berlin: Springer-Verlag, 1995; p. 167-76.
5. Batshaw ML, Michael M, Beaudet AL, Trojak J. Risk of serious illness in heterozygotes for ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 1986;108:236-41.
6. Di Magno EP, Lowe JE, Snodgrass PJ, Jones JD. Ornithine transcarbamylase deficiency. A cause of bizarre behavior in a man. *N Engl J Med* 1986;315:744-7.
7. Msall M, Batshaw ML, Suss R, Brusilow SW, Mellits DE. Neurologic outcome in children with inborn errors of urea synthesis. *N Engl J Med* 1984;310:1500-5.
8. Rowe PC, Newman SL, Brusilow SW. Natural history of symptomatic partial ornithine transcarbamylase deficiency. *N Engl J Med* 1986;314:541-7.
9. Connelly J, Cross D, Gadian J, Hunter F, Kirkham J, Leonard JV. Magnetic resonance spectroscopy shows increased brain glutamine in ornithine carbamoyl transferase deficiency. *Pediatr Res* 1993;33:77-81.
10. Hauser ER, Finkelstein JE, Valle D, Brusilow SW. Allopurinol-induced orotidinuria. A test for mutations at the ornithine carbamoyltransferase locus in women. *N Engl J Med* 1990;322:1641-5.
11. Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. *An Esp Pediatr* 1997;(Supl 89):1-8.
12. Sanjurjo P, Montejo M, García Cazorla MA, Pintos G. Errores innatos del ciclo de la urea. *Actualidad Nutricional* 1998;24:16-21.
13. Sanjurjo Crespo P, Saieta Altuna M, Rubio Zamora V, Prats Viñas JM, Vallo Boado A. El déficit en ornitina-transcarbamilasa: dificultades pronósticas. *An Esp Pediatr* 1991;35:407-8.
14. ●● Maestri NE, Clissold D, Brusilow SW. Neonatal onset transcarbamylase deficiency: A retrospective analysis. *J Pediatr* 1999;134:268-72.
15. Sanjurjo P, Rodríguez Soriano J. Management of neonatal citrullinemia. *J Pediatr* 1993;123:838-9.
16. Brusilow SW, Horwich AL. Urea cycle enzymes. En: Scriver Ch R, Beaudet AL, Sly WS, Valle MD, editors. *The metabolic and molecular bases of inherited disease*. New York: McGraw-Hill, 1995; p. 1187-232.
17. Neil RM, Kennaway NG, Hepburn CA, Strandholm JJ, Ramberg MS. Citrullinemia: investigation and treatment over a four-year period. *J Pediatr* 85:208-14.
18. Batshaw ML, Berry GT. Use of citrulline as a diagnostic marker in the prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;118:914-7.
19. Ohtani Y, Ohyanagi K, Yamamoto S, Matsuda I. Secondary carnitine deficiency in hyperammonemic attacks of ornithine transcarbamylase deficiency. *J Pediatr* 1988;112:409-14.
20. Mayatepek E, Kurczynski TW, Hoppel ChL, Gunning WT. Carnitine deficiency associated with ornithine transcarbamylase deficiency. *Pediatr Neurol* 1991;7:196-9.
21. Renner C, Sewel AC, Bervoets K, Förster H, Bölses H. Sodium citrate supplementation in inborn argininosuccinate lyase deficiency: a study in a 5-year-old patient under total parenteral nutrition. *Eur J Pediatr* 1995;154:909-14.
22. Plecko B, Erwa W, Wermuth B. Partial N-acetylglutamate synthetase deficiency in a 13-years-old girl: diagnosis and response to treatment with N-carbamylglutamate. *Eur J Pediatr* 1998;157:996-8.
23. Maestri NE, Hauser E, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991;119:923-8.
24. Maestri NE, McGowan KD, Brusilow S. Plasma glutamine concentration: a guide in the management of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1992;121:259-61.
25. ● Brusilow SW, Maestri NE. Urea Cycle Disorders: Diagnosis, Pathophysiology, and Therapy. *Adv Pediatr* 1996;43:127-70.
26. Feillet F, Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. *J Inher Met Dis* 1998;(Supl 1):101-11.
27. Summar M, Pietch J, Deshpande J, Schulman G. Effective hemodialysis and hemofiltration driven by an extracorporeal membrane oxygenation pump in infants with hyperammonemia. *J Pediatr* 1996;128:379-82.
28. Kasahara M, Kiuchi T, Uryuhara K, Ogura Y, Takakura K, Egawa H, et al. Treatment of ornithine transcarbamylase deficiency in girls by auxiliary liver transplantation: conceptual changes in a living-donor program. *J Pediatr Surg* 1998;33:1753-6.
29. Whittington Pf, Alonso EM, Boyle JT, Molleston JP, Rosenthal P, Emond JC, et al. Liver transplantation for the treatment of urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis* 1998;1:112-8.
30. Rabier D, Narcy C, Bardet J, Parvy P, Saudubray JM, Kamoun P. Arginine remains an Essential Amino Acid after Liver Transplantation in Urea Cycle Enzyme Deficiencies. *J Inher Met Dis* 1991;14:277-80.

Bibliografía recomendada

Brusilow SW, Horwich AL. Urea Cycle Enzymes. En: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. New York: McGraw-Hill, 2001, p. 1909.

Imprescindible capítulo del libro clásico en enfermedades metabólicas de Scriver. Los autores poseen la mayor experiencia clínica en este grupo de enfermedades y han sentado las bases experimentales del tratamiento dietético. Es de lectura obligada para el que tenga en su consulta un enfermo de estas características.

Feillet F, Leonard JV. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders. J Inher Met Dis 1998;(Supl 1):101-11.

Interesante artículo donde se exponen las bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. Se esbozan las indicaciones, los beneficios y posibles efectos secundarios de la utilización de los llamados quelantes del amonio en este grupo de enfermedades.

Pintos G, Briones MP, Marchante C, Sanjurjo P, Vilaseca MA. Protocolo para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los trastornos del ciclo de la urea. An Esp Pediatr 1997;(Supl 89):1-8.

Es el documento de consenso actual en España para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea.

Consensus statement from a Conference for the Management of Patients with Urea Cycle Disorders. J Pediatr 2001;138:S1-S80

Es el consenso norteamericano más reciente para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de las enfermedades del ciclo de la urea.