

Trastornos del ciclo de la urea

Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea

Pintos Morell G¹; Vilaseca Busca MA²;
Briones Godino P³; Sanjurjo Crespo P⁴

¹Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.
Universitat Autònoma de Barcelona.

²Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues, Barcelona.

³Institut de Bioquímica Clínica y CSIC.
Hospital Clínic, Barcelona.

⁴Hospital de Cruces, Bilbao.
Universidad del País Vasco.

Palabras clave: hiperamoniemia, ciclo de la urea, déficit de OTC, déficit de CPS, déficit de NAGS, citrulinemia, argininosuccínico aciduria, hiperargininemia.

Correspondencia:

Dr. Guillem Pintos Morell.

Servicio de Pediatría.

Hospital Universitario Germans Trias i Pujol.

08916 Badalona.

e-mail: gpintos.germanstrias@gencat.net

Introducción

El ciclo de la urea es un conjunto de seis reacciones metabólicas encaminadas a la eliminación del excedente de amonio que se forma en la degradación de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados. Esencialmente, dos átomos de nitrógeno (uno procedente del carbamilo-fosfato y otro del aspartato) y un carbono procedente del bicarbonato dan lugar a una molécula de urea en cada vuelta del ciclo (Fig. 1). Mediante el ciclo de la urea se realiza además la biosíntesis y degradación de arginina.

El hígado es el único órgano en donde la ureagénesis es completa, y cuantitativamente importante.



Fig. 1. Esquema del ciclo de la Urea, con los enzimas mitocondriales (NAGS, CPS, OTC) y los citoplasmáticos (ASS, ASL, Arginasa). Transportador de ornitina en la membrana mitocondrial (HHH). Transportador de lisina, arginina, ornitina en la célula tubular renal (LPI).

Esquema adaptado con permiso de www.eimaep.org/pdfs/rutas

Deficiencias enzimáticas del ciclo de la urea

La correcta biosíntesis de urea es necesaria, de forma que la deficiencia de una de las enzimas de la ureagénesis o el fallo de transporte de sus metabolitos implica la síntesis inadecuada de urea y la acumulación de amonio en todas las células del organismo.

La deficiencia de N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) ha sido descrita en muy pocos casos en la literatura, mientras que las otras dos enzimas mitocondriales carbamilfosfato sintetasa y ornitín carbamil transferasa (CPS y OCT) es mucho más frecuente, particularmente esta última, cuya herencia ligada al cromosoma X determina la existencia de portadoras heterocigotas más o menos sintomáticas, dependiendo de la inactivación al azar del cromosoma X (fenómeno de Lyon). Las deficiencias enzimáticas de las tres enzimas citoplásmicas, argininsuccinato sintetasa (AS), argininsuccinato liasa (AL) y arginasa, dan lugar a la citrulinemia, aciduria argininsuccínica y argininemia, respectivamente.

Causas de hiperamonemia

La causa principal de hiperamonemia grave es el defecto congénito de una de las enzimas del ciclo de la urea (especialmente las dos primeras, CPS y OCT). Sin embargo, se producen hiperamonemias importantes por defectos de transporte de metabolitos intermedios del ciclo y también por diversas acidemias orgánicas, en las que la acumulación de metabolitos anómalos interfiere en la ureagénesis. También otros trastornos hepáticos de origen no determinado (síndrome de Reye, hiperamonemia transitoria del prematuro o recién nacido) pueden causar hiperamonemias graves, incluso de carácter letal.

Hiperamonemia primaria:

- Defectos de los enzimas del ciclo de la urea (NAGS, CPS, OCT, AS, AL y arginasa).

- Defectos de transporte intermediario del ciclo de la urea: lisinuria con intolerancia a proteínas, síndrome de hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamoniemia (HHH), y déficit de Citrina (transportador de aspartato).

Hiperamoniemia secundaria:

I. De causa hereditaria

- Acidemias orgánicas: Alteraciones del metabolismo de los aminoácidos ramificados. Defectos del metabolismo de la cobalamina. Deficiencias de biotinidasa y holocarboxilasa sintetasa.
- Deficiencia de piruvato carboxilasa. Deficiencia de piruvato deshidrogenasa.
- Deficiencias de la β -oxidación de los ácidos grasos.
- Aciduria piroglutámica.

II. Hiperamoniemia adquirida

- Síndrome de Reye.
- Tratamiento con valproato.
- Suministro de arginina insuficiente (malnutrición).
- Derivaciones hepáticas (malformaciones, cirrosis).
- Insuficiencia hepática (infección, intoxicación).

Fisiopatología

La hiperamoniemia y el exceso de glutamina parecen ser las causas desencadenantes de la encefalopatía aguda o crónica con que se manifiestan los trastornos de la ureagénesis. No obstante, el mecanismo exacto de patogenia permanece impreciso, siendo posiblemente la suma de varios factores la que determina su neurotoxicidad, esencialmente cambios osmolares (edema cerebral) y alteración de neurotransmisores.

Formas de presentación clínica

La sintomatología se centra en la tendencia a padecer crisis de hiperamonemia. Las hiperamonemias leves o moderadas pueden acompañarse de rechazo del alimento, vómitos, fallo de medro, mareos, obnubilación, ataxia, irritabilidad, espasticidad. Elevaciones superiores pueden asociarse a convulsiones, letargia, apnea o coma. El amonio y la glutamina son tóxicos cerebrales bien reconocidos que conducen a edema cerebral y excitotoxicidad neuronal.

Consideramos hiperamonemia significativa un valor de amonio plasmático $> 150 \mu\text{mol/L}$ durante el período neonatal y $> 80 \mu\text{mol/L}$, posteriormente (aunque, evidentemente, depende de los valores de referencia de cada laboratorio). Durante el período neonatal, los recién nacidos pueden presentarse, típicamente después de algunos días de aparente normalidad, pero dentro de la primera semana de vida, con un cuadro tipo intoxicación neurológica con obnubilación, rechazo del alimento, hiperventilación, letargia y coma. Las presentaciones tardías son relativamente frecuentes durante la infancia con cuadros clínicos muy variados, desde fallo de medro, aversión a las proteínas, vómitos cíclicos, elevación de transaminasas, episodios intermitentes de ataxia, convulsiones y síntomas psiquiátricos, a un síndrome de Reye con fallo hepático fulminante y coma neurológico. Las formas de presentación tardías pueden verse incluso en adolescentes y adultos, sobre todo en forma de trastornos psiquiátricos, de comportamiento, y en forma de encefalopatía recurrente desencadenada por situaciones de estrés catabólico.

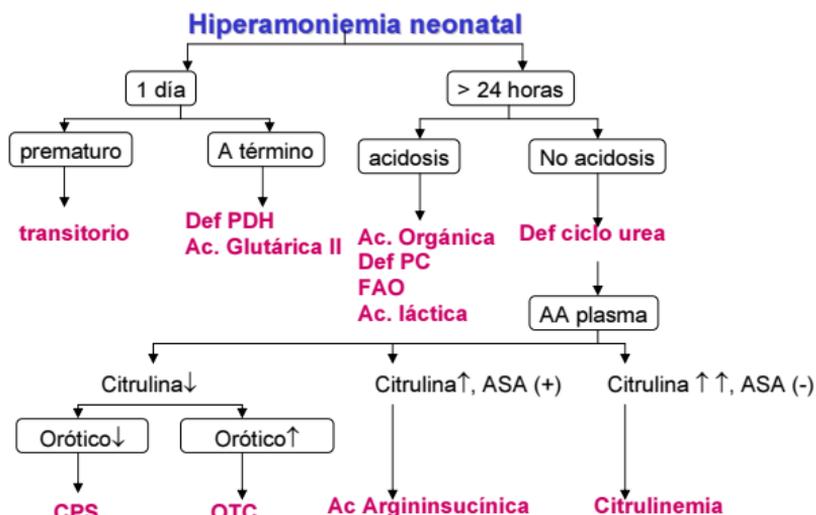
Las niñas y mujeres heterocigotas para el déficit de OTC pueden presentar, debido al fenómeno de inactivación del cromosoma X, un amplio espectro de presentación clínica, desde la más severa presentación neonatal hasta una forma aparentemente asintomática. La hiperargininemia (déficit de arginasa) no suele cursar con elevaciones importantes del amonio y puede

manifestarse clínicamente por una diplejía espástica a partir del segundo año de vida, retraso psicomotor y convulsiones.

Marcadores bioquímicos

Los marcadores bioquímicos son el amonio y un patrón determinado de aminoácidos en plasma, y de ácidos orgánicos en orina. Los valores normales de amonio dependen del laboratorio, pero en general los límites altos de la normalidad están en $50 \mu\text{mol/L}$, y en $100 \mu\text{mol/L}$ en el recién nacido. La valoración de la hiperamoniemia debe ser muy cuidadosa, ya que los valores plasmáticos de amonio pueden variar enormemente dependiendo del estado clínico del paciente, de la perfusión periférica, de la técnica para la obtención de sangre y de la manipulación de la muestra en el laboratorio. Una extracción de sangre incorrecta y un retraso en el procesamiento de la muestra son dos de las causas más comunes de falsas elevaciones del amonio. Es aconsejable la extracción en ayunas de al menos 6 horas y utilizar un tubo previamente enfriado y con EDTA como anticoagulante. El tubo de sangre debe introducirse y transportarse al laboratorio en un recipiente con hielo, y el plasma debe ser separado en 15 minutos. Actualmente existen diversos métodos de laboratorio para la medida del amonio (colorimétrico, fluorimétrico, detección por electrodo, o enzimático), todos ellos supeditados a la correcta extracción y manipulación de la muestra.

En cuanto al patrón de aminoácidos en plasma, el déficit de arginina es común a todos los defectos enzimáticos, excepto en el déficit de arginasa. En general se encuentran también cifras elevadas de glutamina y alanina. El diagnóstico diferencial bioquímico se basa en el estudio de metabolitos en plasma y orina antes de la instauración del tratamiento (Fig. 2). La citrulina se encuentra elevada en los trastornos enzimáticos distales o citoplasmáticos (deficiencias de AS y AL), y baja en los proximales o mitocondriales (CPS y OCT).



Pediatrics 1998;102:e69

Fig. 2. Diagnóstico diferencial bioquímico en función de metabolitos en sangre y orina.

El ácido orótico y la orotidina constituyen una vía de escape para el carbamil fosfato intramitocondrial cuando los niveles de éste se elevan anormalmente. Por ello, está particularmente elevado en orina cuando existe un bloqueo metabólico a nivel de OCT (pero no de CPS) y en menor proporción en los defectos de ASS, ASL, arginasa y lisinuria con intolerancia a proteínas. El acúmulo de ácido orótico es básico para el diagnóstico diferencial de los trastornos que cursan con citrulina baja. Para la detección de heterocigotas de OCT (si el ácido orótico basal es normal) es importante la realización de una prueba de alopurinol.

La presencia de ácido argininsuccínico en orina, junto con una elevación de citrulina en plasma, es diagnóstico de déficit de ASL. La presencia de hiperornitinemia junto con hiperamonemia y homocitrulinuria indica un defecto del transporte mitocondrial de ornitina. En cambio, la presencia de cantidades anormalmente elevadas de lisina, y en menor proporción de ornitina y arginina en orina, junto a una disminución plasmática de los mismos indicaría el diagnóstico de lisinuria con intolerancia a las proteínas. La citrulinemia tipo II se

debe a un déficit de citrina que es un transportador mitocondrial de aspartato; clínicamente se caracteriza por deterioro hepático progresivo que lleva a la cirrosis, y que puede presentarse precozmente en el lactante en forma de hepatopatía colestásica.

En el caso de hiperamoniemias secundarias, otros marcadores bioquímicos específicos pueden conducirnos al diagnóstico:

1. Acidurias orgánicas: aproximadamente el 30% pueden acompañarse de hiperamonemia severa en el debut neonatal, debido al bloqueo del ciclo de la urea como consecuencia del déficit de acetil-CoA y la inhibición de NAGS por los ácidos orgánicos. Estos procesos suelen acompañarse de importante acidosis metabólica, aumento de los cuerpos cetónicos, y un patrón específico de ácidos orgánicos en orina y de acilcarnitinas en sangre y orina.
2. Cuando la característica dominante es una hipoglucemia hipocetósica, acompañada de hiperamonemia, el perfil de acilcarnitinas en plasma y/o de los ácidos grasos libres específicos nos conducirán al diagnóstico de los defectos de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. El síndrome de hiperamonemia con hiperinsulinismo también cursa con hipoglucemia hipocetósica. Dicho síndrome se debe a mutaciones que dan lugar a hiperactividad de glutamato deshidrogenasa, determinando una disminución del pool hepático de glutamato. Una característica de este síndrome es que la hiperamonemia no se corrige al disminuir las proteínas de la dieta.
3. En caso de hiperamoniemias adquiridas, hay que valorarlas principalmente en el contexto de un fallo hepático y del tratamiento con valproato.

El patrón bioquímico típico de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) es el de una presentación neonatal, durante la primera semana de vida, después de unos días de aparente normalidad, con cifras de amonio

> 300 $\mu\text{mol/L}$, sin acidosis metabólica, a veces con alcalosis respiratoria, y con una glutamina plasmática > 1.000 $\mu\text{mol/L}$. El perfil de aminoácidos en plasma y orina junto a la determinación de ácido orótico en orina pueden ser diagnósticos en el déficit de OTC, ASS, ASL, LPI, y HHH, sin embargo, para el diagnóstico de las deficiencias de NAGS y CPS1 se requieren estudios enzimáticos o moleculares.

Los estudios mutacionales han sido realizados en el déficit de NAGS, CPS1, OTC, ASS, ASL, y arginasa. Cuando se conoce la(s) mutación(es) en el caso índice el análisis genético directo en vellosidades coriónicas o en células amnióticas es factible, rápido y específico, y debe contemplarse como el método de elección para el diagnóstico prenatal.

Tratamiento

Tratamiento de emergencia para el debut neonatal.

Tener presente las siguientes recomendaciones:

- a. Considerar siempre la posible existencia de hiperamoniemia en el recién nacido enfermo.
- b. Incluir la determinación del amonio plasmático en el screening de sepsis.
- c. La presencia de alcalosis respiratoria puede ser indicativo de TCU.
- d. Realizar transporte rápido a centro de tercer nivel en todo recién nacido con hiperamoniemia sintomática.

El coma hiperamoniémico (amonio plasmático > 300 $\mu\text{mol/L}$) requiere tratamiento agresivo de emergencia con el objetivo de prevenir o minimizar un daño neurológico irreversible. Antes de un eventual traslado debe suspenderse todo aporte de proteínas, intubación y ventilación mecánica, y estabilización con aporte de soluciones hipertónicas de glucosa. Una vez en el hospital de referencia, primero hay que confirmar la hiperamoniemia, completar los estudios metabólicos

adicionales e iniciar el tratamiento con arginina intravenosa, quelantes del amonio (benzoato sódico i.v.), y preparar una probable diálisis (hemofiltración, hemodiafiltración, o diálisis peritoneal).

Existe un acuerdo generalizado para el tratamiento inicial con arginina i.v. a 600 mg/kg, y benzoato de sodio (250 mg/kg) (junto con fenilacetato sódico a la misma dosis, en los países donde se encuentra disponible), durante la fase de tratamiento en espera de diagnóstico definitivo de la hiperamoniemia, potencialmente secundaria a TCU. Una vez se ha llegado al diagnóstico de déficit enzimático intramitocondrial del ciclo de la urea (CPS1, OTC), la dosis de arginina puede reducirse a 200 mg/kg. Hay que tener en cuenta que altas dosis de arginina HCl pueden producir una acidosis metabólica hiperclorémica. Vigilar el aporte excesivo de líquidos, que junto con el elevado aporte de sodio con los quelantes del amonio pueden conducir a cambios osmolares que faciliten el edema cerebral. La hipopotasemia es un efecto secundario relativamente frecuente con el uso de quelantes a altas dosis.

Generalmente, se recomienda el uso de L-Carnitina i.v. a 100 mg/kg/día en las presentaciones agudas de TCU y en las acidurias orgánicas.

En presencia de edema cerebral, se recomienda la utilización de métodos dialíticos, junto con los quelantes del amonio para conseguir un rápido descenso del amonio y un óptimo beneficio para el paciente. La hemodiálisis y la hemodiafiltración son los métodos más eficaces, fuera de la ECMO. En general se considera que cifras de amonio $\geq 500 \mu\text{mol/L}$ son tributarias de tratamiento dialítico. Lo que no está aún bien establecido son las cifras de amonio y características clínicas en las que quizás sería ético no proseguir en intentos terapéuticos fútiles.

Test del N-Carbamil-Glutamato (Carbaglu)

La base teórica del test es la de comprobar la posible respuesta (descenso o normalización del amonio) a la

administración de N-Carbamil-glutamato (200 mg/Kg/monodosis vía nasogástrica) en un período de 6 h. El test recomienda descartar previamente hiperamoniemias secundarias a acidemias orgánicas o trastornos de beta-oxidación (aunque algunas de ellas pueden responder a la administración de carbamil-glutamato). Puede hacerse con o sin sobrecarga proteica previa y las determinaciones de amonio se realizan cada 2 h (basal-2 h-4 h-6 h).

El test debe ser hospitalario y rigurosamente controlado para iniciar tratamiento urgente en caso de falta de respuesta. Si la respuesta es positiva (normalización o descenso de 50% del amonio a las 6 h) el paciente debe continuar tratamiento aunque el amonio se haya normalizado durante 2 días con 200 mg/Kg/día (repartidos en tres dosis).

Los pacientes afectados de deficiencia en N-acetil-glutamato sintetasa y el déficit parcial de CPSI son respondedores. Es necesario comprobar también la posible respuesta en: hiperamoniemias secundarias a acidemias orgánicas, intoxicación por valproato, hiperamonemia transitoria del pretérmino, y otras.

Tratamiento a largo término: dietético y farmacológico

Tratamiento nutricional

La ingesta proteica debe adaptarse a la tolerancia individual, que depende de la actividad enzimática residual, evitando valores plasmáticos de amonio superiores a 50 $\mu\text{mol/L}$ (o en el rango de los valores normales para cada laboratorio). La tolerancia proteica puede aumentar con el uso de los quelantes de amonio. Cuando dicha tolerancia proteica es muy baja, la utilización de aminoácidos esenciales sintéticos o ramificados puede aumentar la calidad de la nutrición. La proteína ingerida debe estar en acuerdo con los requerimientos mínimos recomendados para un crecimiento normal, y

la dieta debe proporcionar suficiente energía para evitar catabolismo. Una restricción dietética excesiva puede conducir a un fallo de medro, pérdida de peso, hipoalbuminemia, osteopenia, e hiperamonemia. Los requerimientos energéticos pueden aumentar un 5-10% adicional en caso de infección o hiperamonemia. Recomendamos aporte de vitaminas, sobre todo del complejo B, y minerales y oligoelementos, en especial aquellos implicados en los mecanismos antioxidativos, como el selenio. El déficit de carnitina en los TCU es infrecuente y, por tanto, un suplemento de L-carnitina no se considera necesario de manera sistemática.

La anorexia es un problema habitual en los pacientes con TCU, requiriendo en algunas ocasiones el manejo nutricional por sonda nasogástrica o gastrostomía. En estos casos, parte de la proteína natural puede sustituirse por aminoácidos esenciales en una proporción inferior al 50% del total proteico y con un máximo de 0,7 g/kg/día. En situaciones de restricción proteica muy importante, algunos aminoácidos no esenciales pueden convertirse en limitantes para la síntesis de productos importantes del metabolismo intermediario, por ejemplo, la lisina y la metionina para la síntesis de carnitina, y la cisteína y el glutamato para la síntesis de glutation. También se ha descrito el déficit de aminoácidos ramificados con el uso crónico de fenilbutirato.

Tratamiento farmacológico

En los TCU, la arginina se convierte en aminoácido esencial, y por tanto, todos los pacientes con TCU, excepto en el déficit de arginasa, requieren un suplemento de arginina (o citrulina) para mantener concentraciones plasmáticas de arginina entre 80 y 150 $\mu\text{mol/L}$. Esto se suele conseguir con un aporte de arginina base de 100 a 150 mg/kg/día, dividido en 4 dosis, aunque para los déficits intramitocondriales, CPS y OTC, hay acuerdo general en el uso de citrulina a unas dosis de 150-200 mg/kg/día. En cambio, para los déficits cito-

plasmáticos, citrulinemia y aciduria argininosuccínica, las dosis necesarias de arginina se pueden elevar a 400-700 mg/kg/día, debido a las importantes pérdidas urinarias de dichos aminoácidos.

Para el manejo de las hiperamoniemias (especialmente los episodios de descompensación de las enfermedades del ciclo de la urea), contamos con la posibilidad de diversos fármacos *quelantes de amonio* que representan vías alternativas de excreción de nitrógeno. Se utilizan distintas sustancias (benzoato, fenilacetato y fenilbutirato) que combinados con otras sustancias endógenas nitrogenadas (glicina para el benzoato y glutamina para fenilacético/fenilbutirato), 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 fenilacético, tiene unas características organolépticas (olor desagradable) que le hacen poco apropiado para su utilización oral de forma crónica. Por ello, se utiliza el 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 manejado dosis de hasta 600 mg/Kg/día).

Se han descrito algunos efectos secundarios en el uso de estos fármacos tanto clínicos como analíticos. Tendencia a vómitos, mucositis, alteraciones del ciclo menstrual, acidosis/alcalosis, hipoalbuminemia, hipopotasemia, aumento de transaminasas, depleción de glicina (en el caso del benzoato).

Carbamilglutamato (Carbaglu®)

Es el tratamiento específico en el déficit de N-Acetilglutamato sintetasa (NAGS) con un rango de dosis de 100-300 mg/Kg/día. También se ha mostrado útil en las hiperamoniemias secundarias a acidemias orgánicas puesto que el acúmulo ácido inhibe NAGS.

Puede considerarse su utilización en hiperamoniemias moderadas y graves de causa no aclarada y en la intoxicación por ácido valproico.

Carnitina

Utilizada en situación aguda por vía endovenosa (100 mg/Kg/d en 4 dosis). Su utilización en fase crónica en las ECU es más discutida.

Lactulosa/Metronidazol

Se utiliza por vía oral esta combinación de fármacos para limitar, tanto la absorción intestinal de amonio, como la amoniogénesis bacteriana intestinal.

Otros fármacos

Se ha mencionado el uso de citrato, fólico y piridoxina en el capítulo de tratamiento dietético.

Manejo de fármacos en la tendencia crónica a hiperamonemia

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

Descompensación Aguda/Crisis de Hiperamonemia

El manejo dietético en esta situación dependerá del grado de hiperamonemia y del estado clínico (sobre todo de conciencia) del paciente. Para descompensaciones leves o moderadas (amonio < 150 $\mu\text{mol/L}$, no obnubilación importante), las medidas dietéticas deben centrarse en la eliminación temporal de la ingesta proteica (régimen 0 de proteínas) y en aportar suficientes calorías en forma de soluciones glucosadas para frenar el catabolismo y propiciar anabolismo. Según los datos que se aportan en la siguiente tabla:

Edad (años)	Glucosa %	Kcal/100 ml	Volumen (ml/día)	Frecuencia (horas)
0-1	10	40	150-200/Kg	1-2
1-2	15	60	100/Kg	1-2
2-6	20	80	1.200-1.500	2-3
6-10	20	80	1.500-2.000	3-4
> 10	25	100	2.000	3-4

Asímismo, la suplementación de arginina debe aumentarse 25-50% (habitualmente varía entre 100 y 200 mg/Kg/d) y pasar a la vía intravenosa. Si la suplementación habitual es la citrulina, ésta puede mantenerse por vía oral a dosis similares: 170 mg/Kg/d (al no disponer de forma endovenosa), si la situación clínica del paciente lo permite.

La eliminación de la ingesta proteica no debe prolongarse más de 48 horas, puesto que un régimen prolongado de proteínas 0, favorece la movilización de proteína endógena. La reincorporación de proteína exógena debe ser suave y escalonada, con posibilidad de uso de un preparado de aminoácidos esenciales (0,25 g/Kg/día el 1º día, 0,5 g/Kg/día el 2º día, hasta alcanzar su máxima tolerancia cuando los controles bioquímicos lo consientan).

Para descompensaciones más severas las soluciones de glucosa endovenosa al 10% son habitualmente utilizadas para el aporte energético a razón de 150-200 ml/Kg/día (sin embargo, esta cantidad debe reducirse si existen datos clínicos de edema cerebral). Puede ser necesaria la utilización de otra fuente energética como los lípidos combinados con la glucosa. También la utilización de carnitina a 100 mg/Kg/día endovenosa es necesaria en esta situación.

Intervención quirúrgica: cuando un paciente con tendencia a la hiperamoniemia (especialmente en los TCU) debe someterse a una intervención quirúrgica, será con-

veniente recurrir a una serie de medidas dietéticas. Días previos a la intervención (2-7 días según cirugía menor o mayor), reducirá 25-50% la ingesta proteica aumentando ligeramente la energía con un preparado especial sin proteínas. Durante la intervención se aportarán soluciones glucosadas (glucosa 10%) suficientes para evitar el catabolismo. Es conveniente informar al anestesista 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 de las medidas dietéticas generales y las que pueden iniciar en diferentes situaciones, se está mostrando de gran utilidad para evitar las descompensaciones y la tendencia al "hospitalismo" de estos pacientes y merece capítulo aparte. En primer lugar, es necesario recalcar que la mejor medida domiciliaria, es ajustarse a la dieta general propuesta y suprimir la ingesta de productos de composición desconocida. Se evitará que el niño adquiera alimentos extradomiciliares especialmente snacks y "chucherías" o "golosinas". El control del estreñimiento (con probable aumento de 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, reservando para los casos severos el empleo 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 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) en dosis muy frecuentes (cada 15 minutos) 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. Es deseable también, el contacto previo con un Hospital de Referencia cercano al lugar de vacaciones o viaje.

PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON TRASTORNOS CONGÉNITOS DEL CICLO DE LA UREA

A. Amonio

1. Evaluación inicial al diagnóstico: determinación diaria hasta la normalización.
2. Posteriormente: cada semana durante los primeros 3 meses de vida, quincenalmente hasta los 6 meses y después mensualmente hasta el primer año de vida. A partir de entonces, si el paciente está estabilizado, los controles pueden espaciarse a trimestrales.

B. Aminoácidos en plasma y orina

1. Evaluación inicial al diagnóstico: determinación semanal cuantitativa hasta estabilización.
2. Evaluación mensual-trimestral (dependiendo de la gravedad) hasta el primer año, y posteriormente de 2 a 4 veces al año.

C. Evaluación nutricional

1. Ferritina plasmática: Determinación a los 6, 9 y 12 meses, y posteriormente cada 6 meses.
2. Albúmina y prealbúmina plasmáticas cada 6 meses.
3. Carnitina plasmática libre y total cada 6 meses.
4. Ionograma, calcio, fosfatos, magnesio, glucosa, urea, creatinina, ác. úrico, y perfil lipídico cada 6 meses.

D. Otros parámetros

1. Hemograma, recuento leucocitario y fórmula cada 6 meses. La síntesis normal del grupo heme requiere concentraciones adecuadas de glicina, por lo que se recomienda control trimestral de Hb y Hto en los pacientes que reciben tratamiento con benzoato sódico.

- Equilibrio ácido-base y pruebas hepáticas cada 3 meses, junto con la determinación de amonio plasmático.
- Oligoelementos (Se, Zn) y ácidos grasos esenciales (PUFA) anualmente.

E. Crecimiento

- Determinación de estatura, peso y perímetro cefálico cada mes durante el primer año.
- Posteriormente, cada 3 meses hasta completar el crecimiento prepuberal; después cada 6 meses.

F. Estudios de imagen

- Edad ósea anual.
- Densitometría ósea anual a partir de los 4-5 años.
- Resonancia Magnética Cerebral a los 6, 12 meses, 3 años. Posteriormente depende del grado de control y de la afectación inicial.

G. Desarrollo psicomotor

- Controles regulares cada 3 meses durante el primer año. Después cada 6 meses hasta los 2,5 años. Posteriormente control anual.

H. Monitorización sugerida (principalmente a partir del año de vida)

1. Controles indispensables (mínimos)

- TRIMESTRALES:
 - Amonio.
 - Equilibrio ácido-base.
 - Transaminasas.
- SEMESTRALES:
 - Aminoácidos plasmáticos (2-4 veces por año).
 - Carnitina.
 - Bioquímica básica: glucosa, urea, creatinina, uratos, colesterol, ionograma, calcio, fosfato, magnesio, albúmina.
- ANUALES:
 - Edad ósea.
 - Evaluación psicométrica (a partir de los 5 años).

2. Controles opcionales

- SEMESTRALES:
 - Prealbúmina.
 - Proteína transportadora del retinol (RBP).
 - Aminoácidos y ác. orótico en orina.
- ANUALES:
 - Selenio, Zinc.
 - Ácidos grasos esenciales (PUFA).

Referencias

1. Brusilow SW, Maestri NE. Urea cycle disorders: diagnosis, pathophysiology, and therapy. *Adv Pediatr* 1996; 43: 127-170.
2. Summar M, Tuchman M. Proceedings of a consensus conference for the management of patients with urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S1-S10.
3. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S30-S39.
4. Batshaw ML, MacArthur RB, Tuchman M. Alternative pathway therapy for urea cycle disorders: twenty years later. *J Pediatr* 2001; 138: S46-S55.
5. Leonard JV. The nutritional management of urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138: S40-S45.
6. Maestri N E, Hauser E, Bartholomew D, Brusilow SW. Prospective treatment of urea cycle disorders. *J Pediatr* 1991; 119: 923-928.
7. Scaglia F, Carter S, O'Brien WE, Lee B. Effect of alternative pathway therapy on branched chain amino acid metabolism in urea cycle disorder patients. *Mol Genet Metab* 2004; 81: S79-S85.
8. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab* 2004; 81: S86-S91.
9. Lee B, Singh RH, Rhead WJ, King LS, Smith W, Summar ML. Considerations in the difficult-to-manage urea cycle disorder patient. *Crit Care Clin* 2005; 21: S19-S25.
10. Singh RH, Rhead WJ, Smith W, Lee B, King LS, Summar ML. Nutritional management of urea cycle disorders. *Crit Care Clin* 2005; 21: S27-S35.
11. Guffon N, Schiff M, Cheillan D, Wermuth B, Häberle J, Vianey-Saban C. Neonatal hyperammonemia: The N-Carbamoyl-L-Glutamic Acid Test. *J Pediatr* 2005;147: 260-2.

12. 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 (www.ae3com.org/documentos/ciclourea.pdf)
13. Sanjurjo P, Montejo M, García Cazorla MA, Pintos G. Errores innatos del ciclo de la urea. Act Nutr 1998; 24: 16-21.

ANEXO I

Tratamiento de emergencia en la hiperamonemia aguda

Primeras 2 horas:

- Glucosado al 10%: 20-25 ml/kg/2 horas (400-500 ml/m²), añadiendo NaCl y KCl según necesidades.
- Arginina HCl: 300 mg/kg I.V. (4 g/m²).
- Benzoato sódico: 250 mg/kg I.V. (5,5 g/m²).
- Fenilacetato sódico: 250 mg/kg I.V. (si disponible) o Fenilbutirato sódico: 250 mg/kg (oral o por SNG).
- L-Carnitina: 50 mg/kg.
- Si náuseas o vómitos, Ondansetron (Zofran®): 0,15 mg/kg I.V. (en paciente no comatoso).

Arginina, benzoato sódico y carnitina pueden prepararse en glucosado al 10% y administrarse en Y junto con la infusión general. Controlar glucemia y amonio a las 2 horas. Si hiperglucemia importante, valorar añadir insulina.

De las 2 a las 24 horas:

- Glucosado al 10% (en perfusión de mantenimiento con iones, aproximadamente a 100 ml/kg/día ó 2-2,5 L/m²/día). Valorar diuresis y posible presencia de edema cerebral. Vigilar Na y K plasmáticos.
- Si disponemos de vía central, calcular aporte de glucosa de 10-20 g/kg/día + Intralipid 0,5-1 g/kg/día. Insulina si glucemia > 200 mg/dl.
- Arginina HCl: 250-300 mg/kg I.V. (4 g/m²/día), en 3 dosis.
- Benzoato sódico: I.V. (5,5 g/m²/día), en 3 dosis.
- Fenilbutirato sódico: 250 mg/kg/día, en 3 dosis.
- Carnitina: 100 mg/kg/día, en 2-3 dosis.

ANEXO II

Objetivos para el tratamiento a largo término

Amonio plasmático: $< 80 \mu\text{mol/L}$ ($100 \mu\text{g/dl}$).

Glutamina: $< 800\text{-}1.000 \mu\text{mol/L}$.

Arginina: $80\text{-}150 \mu\text{mol/L}$ (en ayunas).

Concentraciones plasmáticas recomendadas de aminoácidos en plasma ($\mu\text{mol/L}$)

Arginina: $80\text{-}150$.

Ácido Aspártico: $14\text{-}50$.

Citrulina: $20\text{-}30$.

Glutamina: < 800 .

Glicina: $100\text{-}170$.

Serina: $100\text{-}170$.

Treonina: > 80 .

Leucina: > 70 .

Isoleucina: > 40 .

Valina: > 120 .

Evitar hipopotasemia y déficit de aminoácidos ramificados, sobre todo en relación con el tratamiento crónico con fenilbutirato sódico. Evitar valores excesivamente bajos de glicina en relación con el tratamiento crónico con benzoato sódico.