

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

Guillem Pintos Morell<sup>1</sup>, Daisy Castiñeiras Ramos<sup>2</sup>, Rocío Puig<sup>3</sup>,  
Paula Campos<sup>4</sup>, Elena Martín Hernández<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría, Sección de Genética y Metabolismo Pediátricos. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona. Universitat Autònoma de Barcelona.

<sup>2</sup>Laboratorio de Metabolopatías. Unidad de Diagnóstico y Tratamiento de Enfermedades Metabólicas Congénitas. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. <sup>3</sup>Servicio de Endocrinología y Nutrición, Unidad de Enfermedades Metabólicas Hereditarias del Adulto (METADULT). Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona. <sup>4</sup>CSUR de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. <sup>5</sup>CSUR de Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Unidad de Enfermedades Mitocondriales-Enfermedades Metabólicas Hereditarias. Servicio de Pediatría Hospital Universitario 12 de Octubre. Universidad Complutense de Madrid

## INTRODUCCIÓN

El ciclo de la urea es un conjunto de seis reacciones metabólicas encaminadas a la eliminación del excedente de nitrógeno 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 (Figura 1).

### Energética del ciclo:



Tiene además otra función: la biosíntesis y degradación de arginina, que es un aminoácido no esencial y que a la vez resulta fundamental para su funcionamiento. Para ello utiliza una secuencia

de reacciones enzimáticas localizadas parte en el citoplasma y parte en la mitocondria. El hígado es el único órgano en donde la ureagénesis es completa y cuantitativamente importante.

### Enzimas del ciclo de la urea

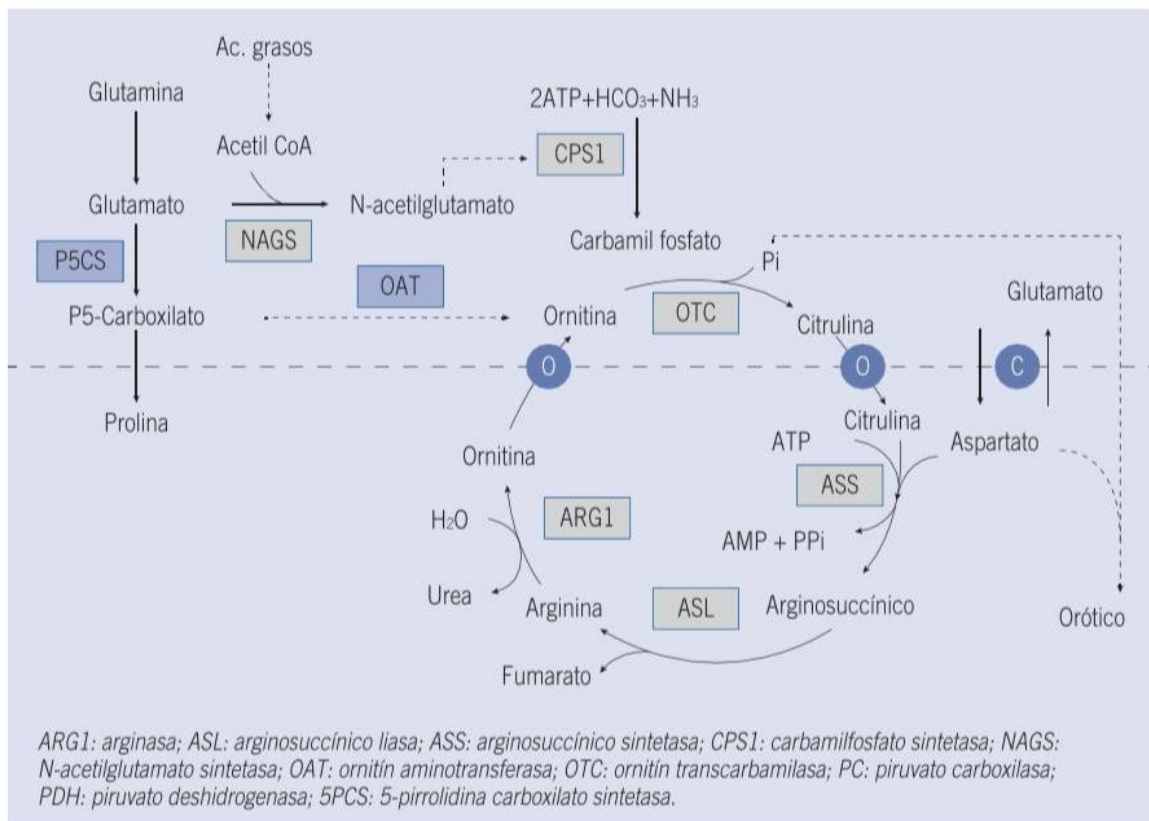
- **Enzimas mitocondriales (parte alta del ciclo):** N-acetilglutamato sintetasa (NAGS) activadora inicial; carbamilo fosfatosintetasa (CPSI); ornitina transcarbamilasa (OTC).
- **Enzimas citoplasmáticas (parte baja del ciclo):** argininosuccinato sintetasa (ASS); argininosuccinato liasa (ASL); arginasa (ARG).

### Reacciones que tienen lugar en el ciclo de la urea

#### En la mitocondria:

1. Síntesis de N-acetilglutamato (coactivador indispensable de la CPS I) a partir del glutamato y acetil-CoA, reacción catalizada por **NAGS**.

**Correspondencia:** Dr. Guillem Pintos Morell. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. 08916 Badalona. e-mail: gpintos.germanstrias@gencat.cat



**FIGURA 1.** Ciclo de la urea.

- El amoníaco producido en las mitocondrias reacciona con el bicarbonato (producto de la respiración celular), para producir carbamil-fosfato. Reacción dependiente de ATP y catalizada por la **CPS I** (enzima modulada por el NAG).

- El carbamil-fosfato cede su grupo carbamilo a la ornitina para formar citrulina. Reacción catalizada por la **OTC**. La citrulina se libera al citoplasma.

#### En el citoplasma:

- El segundo grupo amino procedente del aspartato (producido en la mitocondria, exportado al citosol) se condensa con la citrulina para formar argininosuccinato, reacción catalizada por **ASS**.
- El argininosuccinato se hidroliza para formar arginina libre y fumarato. Reacción catalizada por **ASL**.
- El fumarato ingresa en el ciclo de Krebs y la arginina libre se hidroliza en el citoplasma para formar urea (que se excreta por la orina) y ornitina. Enzima **ARG 1**.

**La ornitina se transporta a la mitocondria para iniciar otra vuelta del ciclo.**

### TRASTORNOS PRIMARIOS DEL CICLO DE LA UREA. PATRÓN DE HERENCIA

Se conocen seis defectos enzimáticos hereditarios de este ciclo, todos ellos responsables de la presentación de una enfermedad con una variada expresividad clínica, pero con el denominador común bioquímico de una **hiperamoniemia** y de una alteración específica en el perfil de aminoácidos en plasma:

- Parte intramitocondrial (fase «alta» del ciclo). Son formas **hipocitrulinémicas**: deficiencias de: NAGS, CPS I y OTC.
- Parte citoplasmática (fase «baja» del ciclo). Curan con diferentes grados de **hipercitrulinemia**: deficiencias de ASS (citrulinemia I), ASL (aciduria argininosuccínica) y ARG1 (argininemia).



### Defectos de transporte de metabolitos intermediarios del ciclo

- **Síndrome HHH (hiperornitinemia-homocitrulinuria-hiperamoniemia)** déficit del transportador mitocondrial de ornitina/citrulina (ORNT1). Gen *SLC25A15*.
- **Déficit de citrina** (transportador hepático mitocondrial de aspartato-glutamato), gen *SLC25A13*. También llamada citrulinemia tipo II.
- Adicionalmente, produce también alteración secundaria del ciclo de la urea la **lisinuria con intolerancia a proteínas (IPL)** (alteración del transporte de aminoácidos dibásicos). Gen *SLC7A7* localizado en el cromosoma 14q11.2. Arg, Orn, Lys (disminuidos en plasma, aumento de excreción en orina).

### Diagnóstico

El ciclo de la urea es la principal vía metabólica para eliminar el exceso de nitrógeno procedente del catabolismo de los aminoácidos y otros compuestos nitrogenados.

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.

El **diagnóstico** del tipo de déficit vendrá determinado por el **patrón de aminoácidos alterados** (Tabla 1). En resumen: la arginina se encuentra disminuida en todos los déficits excepto en la argininemia. Por otra parte, dos de los déficits más frecuentes corresponden a la parte alta del ciclo (OTC y CPS) y presentan niveles bajos de citrulina, siendo determinante para el diagnóstico diferencial la cuantificación del **ácido orótico en orina**, que estará aumentado en el déficit de OTC. En la Figura 2, se adjunta algoritmo para la guía diagnóstica en la hiperamoniemia neonatal.

Para todos los defectos enzimáticos del ciclo de la urea ha sido identificado el gen responsable de su codificación (Tabla 2) y todos tienen una herencia autosómica recesiva, excepto la deficiencia en OTC con herencia ligada al cromosoma X. Globalmente, presentan una incidencia estimada entre 1/10.000-1/50.000 recién nacidos vivos (según etnias).

**TABLA 1.** Patrón típico de aminoácidos en plasma y orótico en orina de los trastornos del ciclo de la urea (TCU).

- **Hiperamoniemia** (NH<sub>4</sub> 50 µmol/L; en neonatos 110 µmol/L)
- **Patrón de aminoácidos específico:**
  - Gln, Ala, Gly, Asn (almacenamiento de N): normalmente ↑ plasma
  - Citrulina: ↑ def. ASS, ASL, ↓ def. NAGS, CPS I, OTC
  - Arginina: ↑↑ def. ARG, ↓ en los demás
  - Ác. argininosuccínico: ↑↑ def ASL
- **Ácido orótico (y uracilo) en orina** (derivado de exceso de carbamilofofato, que entra en la vía de las pirimidinas)
  - ↑ def OTC (y posteriores a la formación de CPS)
  - N def CPS I, NAGS (muy poco frecuente)

### PATOLOGÍAS INCLUIDAS EN EL CRIBADO NEONATAL

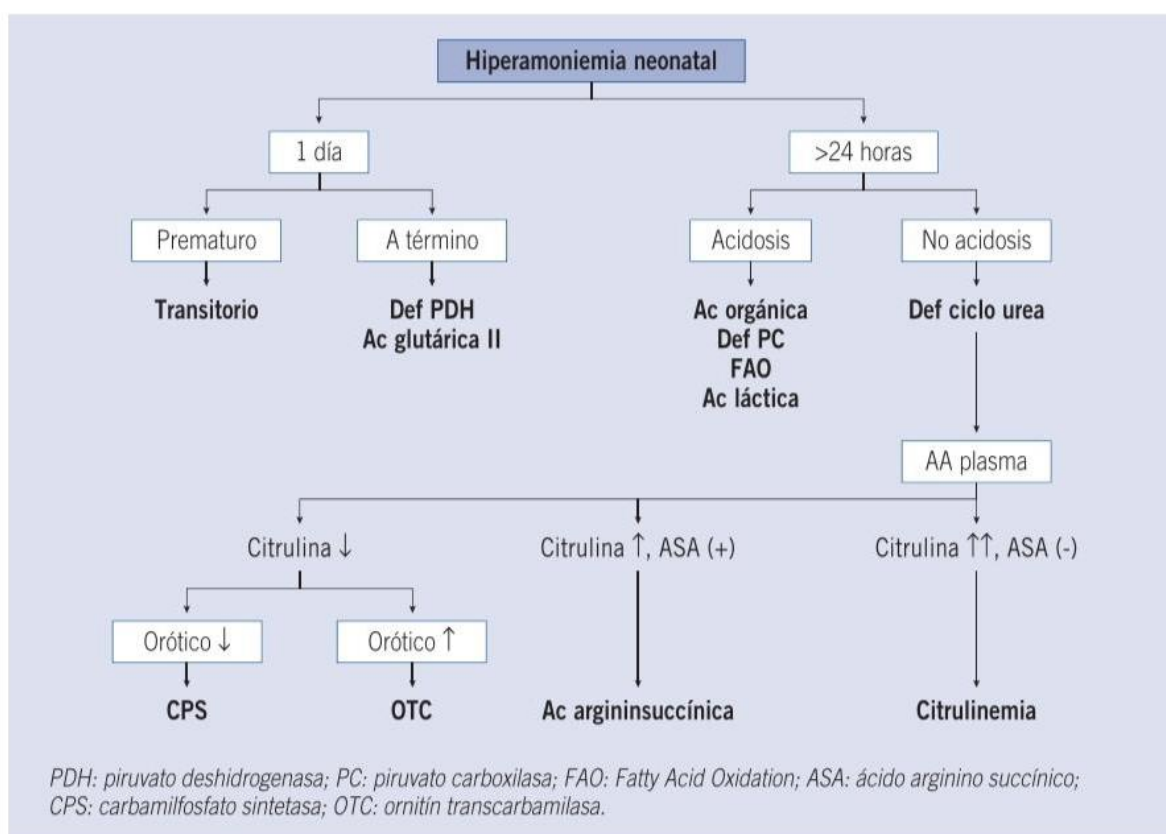
#### Diagnóstico

**Bioquímico:** el análisis del perfil de aminoácidos en sangre (muestra impregnada en papel Whatman® 903 o similar) por MS/MS, permite la detección neonatal de las siguientes patologías del ciclo de la urea: Deficiencias de ASS, ASL y ARG (midiendo citrulina, ácido argininosuccínico, arginina y sus cocientes).

No son detectables fácilmente las deficiencias de NAGS, CPS I y OTC (formas hipocitrulinémicas). Esto es debido a la baja especificidad y sensibilidad para la detección de bajos niveles de citrulina. Por otra parte, la glutamina no resulta ser un marcador adecuado por su baja estabilidad. La realización de pruebas de segundo nivel como la determinación de ácido orótico en orina puede ayudar al diagnóstico. El diagnóstico del síndrome HHH basado en elevación de la ornitina en sangre tampoco está recomendado, pues la ornitina puede presentar valores normales en los primeros días de vida.

A través del diagnóstico diferencial de una elevación de citrulina, se puede llegar al diagnóstico de otros defectos del ciclo de la urea que, por sí mismos no son objetivo de cribado neonatal.

**Molecular:** los estudios genéticos en los defectos del ciclo de la urea han ido reemplazando a los enzi-



**FIGURA 2.** Diagnóstico diferencial de la hiperamoniemia neonatal.

**TABLA 2.** Defectos enzimáticos del ciclo de la urea.

Enzima	Locus génico	OMIM
N-acetilglutamato sintetasa (NAGS)	17q21.31	237310
Carbamilo fosfato sintetasa (CPS I)	2q35	237300
Ornitinatranscarbamilasa (OTC)	Xp21.1	311250
Argininosuccinato sintetasa (ASS)	9q34	215700
Argininosuccinato liasa (ASL)	7cen-q11.2	207900
Arginasa (ARG1)	6q23	207800

máticos, permitiendo así el estudio de portadores y el diagnóstico prenatal.

### 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 de los trastornos del ciclo de la urea (TCU) se centra en la tendencia a padecer crisis de hiperamoniemia. Las hiperamoniemias 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 hiperamoniemia significativa un valor de amonio plasmático >150  $\mu\text{mol/L}$  durante



el periodo neonatal y  $>80 \mu\text{mol/L}$ , posteriormente (aunque, evidentemente, depende de los valores de referencia de cada laboratorio). Durante el periodo 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 manifestación 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.

#### Presentación en el adulto

- Migraña crónica, ataxia, disartria.
- Vómitos recurrentes, anorexia, aversión a las proteínas de la dieta.
- Trastornos psiquiátricos: hiperactividad, alteración del estado de ánimo, agresividad.
- Encefalopatía desencadenada por situaciones de estrés metabólico (enfermedad grave, cirugía, parto y post-parto) o fármacos (valproato, haloperidol, corticosteroides, citostáticos, salicilatos).

En general, los signos y síntomas de los TCU no son específicos, y se requiere un alto grado de sospecha y reconocimiento. Los síntomas neurológicos son los más frecuentes, seguidos de alteraciones hepáticas, gastrointestinales y psiquiátricas. Es fundamental una buena y dirigida historia clínica, incluyendo la historia familiar.

## TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA EN FASE AGUDA

Consideraremos tres situaciones agudas diferentes: 1) hiperamoniemia en paciente nuevo sin diagnóstico etiológico; 2) descompensación o situaciones de riesgo en paciente con diagnóstico de TCU; y 3) recién nacido con riesgo de TCU.

### Hiperamoniemia en paciente nuevo sin diagnóstico etiológico

La hiperamoniemia es una urgencia médica con elevada mortalidad y graves complicaciones neurológicas que están en relación con el pico de amonio y la duración del coma, por lo que el tratamiento se ha de iniciar de forma inmediata una vez extraídas las muestras para el diagnóstico (*Tabla 3*). En las primeras fases el tratamiento es común para todas las hiperamoniemias, variando en función de los niveles de amonio (*Figura 3*). Una vez que tenemos el diagnóstico definitivo el tratamiento será específico para cada una de las entidades. Los pacientes se han de trasladar a centros especializados en situación estable después de que se hayan extraído las muestras y se hayan iniciado las primeras medidas terapéuticas.

#### Principios generales del tratamiento

- Tratamiento nutricional: tiene como objetivo reducir la producción de amonio exógena (retirar proteínas durante 24-48 h) y endógena (evitar el catabolismo proteico mediante la perfusión de glucosa y un adecuado aporte calórico).
- Eliminar amonio mediante fármacos que utilizan vías alternativas al ciclo de la urea: benzoato sódico (BZ), fenilacetato de sodio (FA), fenilbutirato sódico (FB) o fenilbutirato de glicerol (FBG). El benzoato se une a la glicina para formar hipurato y el fenilacetato a la glutamina para formar fenilacetilglutamina, eliminándose ambos metabolitos por orina. Por ello es necesario dar un aporte suficiente de líquidos para establecer una buena diuresis. El fenilbutirato de sodio y el fenilbutirato de glicerol se transforman primero en fenilacetato.
- Utilizaremos cofactores que optimizan la función del ciclo de la urea (arginina, N-carbamilglutamato) y de otras vías metabólicas (biotina, vitamina B<sub>12</sub>) y fármacos que favorecen la eliminación de tóxicos (carnitina).

**TABLA 3.** Muestras para el diagnóstico en caso de hiperamoniemia aguda.

Muestra	Muestras	Estudios
<b>Estudios básicos</b>	Según normas de cada centro	Gasometría e iones Glucemia, AST/ALT/GGT, creatinina, urea, CPK, úrico, láctico y amonio Hemograma y coagulación Orina: pH, cuerpos cetónicos
<b>Estudios específicos*</b>	Sangre en EDTA, y/o plasma Muestra en papel de filtro Orina	Aminoácidos Acilcarnitinas Ácidos orgánicos
<b>Estudios postmortem en caso de fallecimiento sin diagnóstico**</b>	Suero (-20°) Plasma (-20°) Orina (-20°) Sangre en EDTA (frigorífico sin congelar) Sangre en papel (temp. ambiente) Piel (frigorífico sin congelar) Hígado (-80°, transporte en nitrógeno líquido)	Se solicitarán diferentes estudios bioquímicos, enzimáticos y genéticos en función de la clínica y los resultados de los estudios previos

\*Enviar muestra de 3 ml de sangre en tubo con EDTA, orina y sangre en papel de filtro a laboratorio especializado en enfermedades moleculares. En caso de no poderse enviar de modo inmediato extraer 3 ml de sangre en tubo con EDTA, centrifugar, separar el plasma y congelarlo junto a una muestra de orina. Enviarlos lo antes posible. \*\*Todas las muestras tienen que estar etiquetadas con el nombre del paciente, número de historia clínica, tipo de muestra y fecha. La biopsia de piel se ha de hacer en condiciones estériles, con bisturí o con punch dermatológico de 3 mm, rellenar el tubo con suero salino o medio de cultivo y mantener en frigorífico sin congelar hasta su procesamiento, máximo 48 h. La biopsia hepática, mínimo 1 cm, se introducirá de inmediato en nitrógeno líquido y se conservará en congelador a -80° hasta su procesamiento.

- Eliminar amonio mediante técnicas de depuración exógena.
- Medidas de protección cerebral: hipotermia, tratamiento del edema cerebral.

#### Tratamiento en las primeras 24-48 h

##### Medidas generales

En primer lugar, habría que instaurar las medidas de soporte vital que fueran necesarias. Es importante canalizar al menos dos vías y que una de ellas sea central y, antes de iniciar el tratamiento, asegurarnos de que se han recogido las muestras para el diagnóstico. No debemos olvidar tratar el factor desencadenante, a menudo una infección y, si hay vómitos, considerar tratamiento con ondansetrón.

##### Tratamiento nutricional

Se han de retirar las proteínas de la dieta en caso de que el paciente estuviera recibiendo alimentación. Con objeto de frenar el catabolismo iniciaremos la perfusión de suero glucosado al 10%

a 10 mg/kg/min (6 ml/kg/hora) ajustando después el ritmo según la edad y el peso (Tabla 4). En el momento en que dispongamos de la vía central se puede aumentar la concentración del suero y así administrar menos volumen. El ritmo de perfusión y los iones se irán modificando en función de la diuresis, el balance de líquidos y los controles analíticos. Hay que tener en cuenta que 1 g de BZ contiene 7 mmol de Na y 1 g de FA contiene 5 mmol de Na. En caso de hiperglucemia se puede utilizar insulina a 0,05-0,2 UI/kg/h.

##### Tratamiento farmacológico

Mientras se prepara la solución con los quelantes del amonio y la arginina iniciaremos el tratamiento con cofactores (biotina y vitamina B<sub>12</sub>), carnitina y N-carbamilglutamato, este último muy eficaz en acidemias orgánicas, defectos de la beta-oxidación de los ácidos grasos, hiperamoniemias secundarias a tratamiento con ácido valproico y dentro de las enfermedades del ciclo de la urea en el déficit de NAGS y en algunos déficits de CPS de comienzo tardío (Tabla 5).



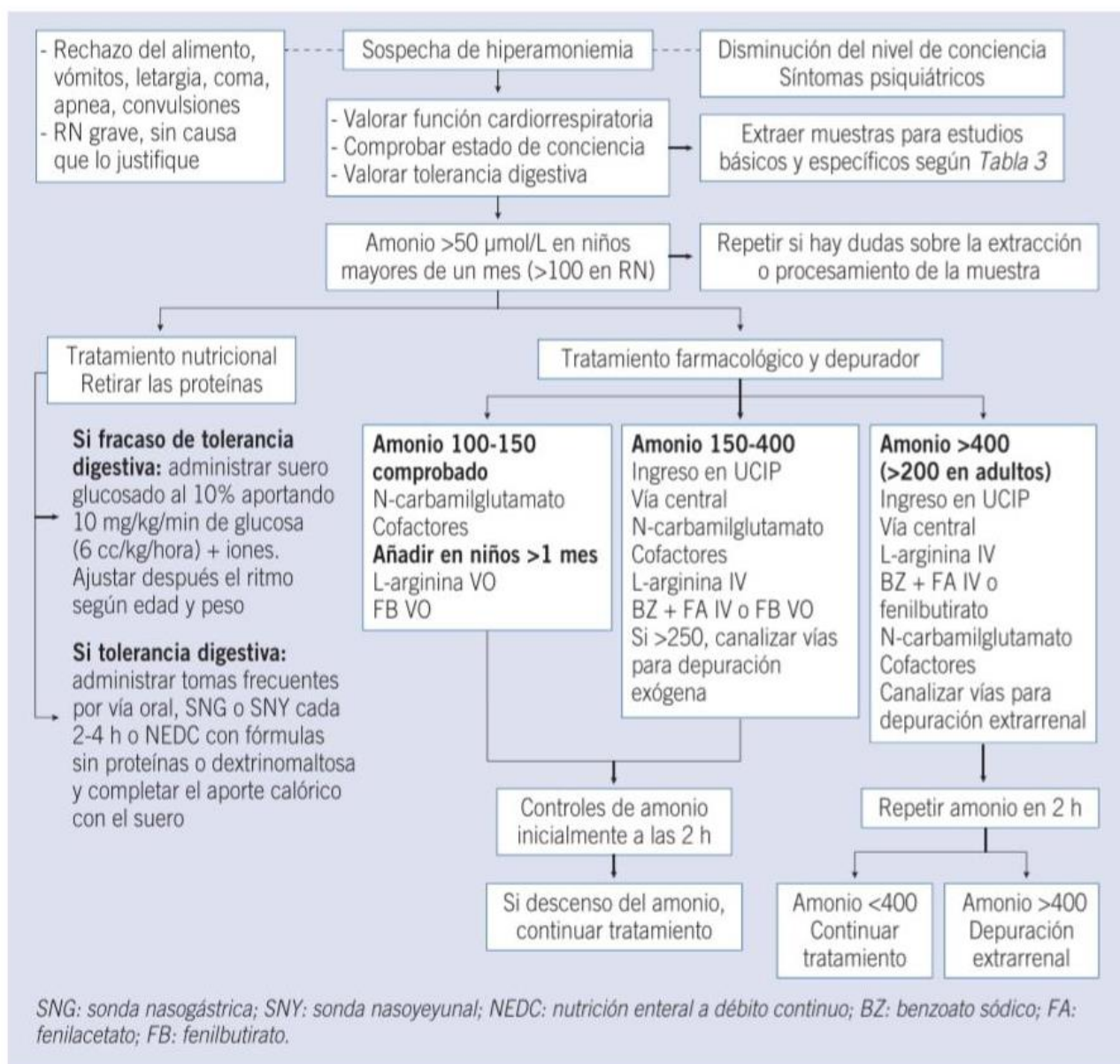


FIGURA 3. Actuación ante un caso de hiperamoniemia sin diagnóstico específico.

TABLA 4. Ritmo de la perfusión de glucosa según edad.

Edad	Glucosa	Glucosado al 10%
1-12 meses	8-10 mg/kg/min	5-6 cc/kg/hora
1-3 años	7-8 mg/kg/min	4-5 cc/kg/hora
4-6 años	6-7 mg/kg/min	3,5-4 cc/kg/hora
7-12 años	5-6 mg/kg/min	3-3,5 cc/kg/hora
Adolescentes	4-5 mg/kg/min	2,5-3 cc/kg/hora
Adultos	3-4 mg/kg/min	2 cc/kg/hora

En hiperamoniemias superiores a 150 µmol/L, se utiliza una solución de quelantes del amonio y arginina en suero glucosado (Figura 3). En el momento actual se dispone de una combinación de benzoato sódico y fenilacetato de sodio (BZ/FA) para uso intravenoso (Ammonul®). La dosis se calcula en mg/kg para niños menores de 20 kg y en g/m<sup>2</sup> de superficie corporal para niños mayores y adultos. Se diluye junto a la arginina en SG al 10% y **se administran exclusivamente por vía central**. Se pasa una dosis de carga en las dos primeras horas y después se continúa con la dosis de mantenimiento (Tablas 5 y 6). Entre las 2 y 4 horas se hace una

**TABLA 5.** Tratamiento farmacológico de la hiperamoniemia aguda en pacientes sin diagnóstico etiológico.

Fármaco	Primera dosis	Mantenimiento	Indicaciones	Consideraciones
<b>N-carbamilglutamato</b> (Carbaglú®, comp 200 mg)	100 mg/kg, oral	100-250 mg/kg/día, oral en 2-4 dosis	HA sin diagnóstico. NAGS, algunas CPS, OA, FAO, HI-HA, fallo hepático, HA 2ª a valproico	—
<b>Benzoato/Fenilacetato*</b> (Ammonul®, vial de 50 ml, 1 ml: 100 mg de BZ y 100 mg de FA)	<b>&lt;20 kg:</b> 250 mg/kg (2,5 ml/kg) <b>&gt;20 kg:</b> 5,5 g/m <sup>2</sup> (55 ml/m <sup>2</sup> ) Dosis máxima 12 g  Se diluye en 25 ml/kg de SG al 10% y se pasa en 2 horas	<b>&lt;20 kg:</b> 250-500 mg/kg (2,5-5 ml/kg) <b>&gt;20 kg:</b> 5,5 g/m <sup>2</sup> (55 ml/m <sup>2</sup> ) Dosis máxima 12 g  Se diluye en 25 ml/kg de SG al 10% y se pasa en 24 horas	HA sin diagnóstico UCD, excepto NAGS	Vía central 250 mg de BZ y FA contienen 1,74 y 1,35 mmol de sodio, respectivamente. Precaución en OA
<b>Arginina*</b> (Fórmula magistral al 10% para uso i.v.)	250-400 mg/kg (2-4 ml/kg) Dosis máxima 12 g  Se diluye en 25 ml/kg de SG 10% junto al BZ/FB y se pasa en 2 horas	250 mg/kg/día (2,5 ml/kg) Dosis máxima 12 g  Se diluye en 25 ml/kg de SG al 10% junto al BZ/FA y se pasa en 24 horas	HA sin diagnóstico UCD excepto déficit de arginasa	Retirar en el déficit de arginasa
<b>Carnitina</b> (Carnicor® amp 1 g y sol 30%)	50 mg/kg, i.v. Dosis máxima 6 g	100 mg/kg/día en 4 dosis Dosis máxima 6 g	HA sin diagnóstico OA	No necesario en las UCD. Precaución en FAO
<b>Biotina</b> (Medebiotín Forte®, amp 5 mg/ml, comp 5 mg)	10 mg, oral	20-40 mg/día, oral	HA sin diagnóstico. Propiónica, biotinidasa, DMC	Una vez conocido el diagnóstico retirar si no es necesario
<b>Hidroxycobalamina</b> (Megamilbedoce®, amp 10 mg/2 ml)	1 mg, i.m.	1 mg/día, i.m.	HA sin diagnóstico. Metilmalónica	Una vez conocido el diagnóstico retirar si no es necesario

\*En caso de no disponer de BZ/FA i.v. se puede utilizar fenilbutirato de sodio oral (Ammonaps® gránulos o comp de 500 mg o Feburane® en polvo) a 250-500 mg/kg/día en 4 dosis o fenilbutirato de glicerol a dosis de 9,4 g/m<sup>2</sup>/día en niños con SC <1,3 m<sup>2</sup> y de 8 g/m<sup>2</sup>/día en pacientes con SC >1,3 m<sup>2</sup>, repartido en 4 dosis. En caso de no disponer de arginina i.v. se puede utilizar arginina oral (L-arginina de Nutricia en polvo; Arginina NM® sobres de 7 g o viales de 5 g en 20 ml; Sorbenor® amp de 1 g en 10 ml).

determinación de amonio; si la respuesta es buena y el amonio es inferior a 400 µmol/L (200 µmol/L en adultos) se continúa con la dosis de mantenimiento hasta que se normalicen los valores de amonio y se tolere la medicación vía oral. En hiperamoniemias entre 100 y 150 µmol/L en niños mayores de un mes

o en caso de no disponer de la presentación para uso intravenoso se podría intentar el tratamiento vía oral con fenilbutirato de sodio o de glicerol y arginina oral (Figura 3). Alternativamente, pueden utilizarse el benzoato y la arginina por vía endovenosa, asociados al fenilbutirato oral o por SNG. Las dosis y



**TABLA 6.** Tratamiento farmacológico de la hiperamoniemia aguda en pacientes con enfermedades del ciclo de la urea.

Deficiencia			BZ/FA al 10% (dosis) <sup>1</sup> Vía intravenosa	Arginina 10% (dosis) <sup>2</sup> Vía intravenosa	SG 10%	NCG <sup>3</sup> Vía oral
<b>NAGS</b>	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	25 ml/kg	100 mg/kg
		>20 kg	55 ml/m <sup>2</sup> (5,5 g/m <sup>2</sup> )	2 ml/kg (200 mg/kg)	550 ml/m <sup>2</sup>	
<b>CPS</b>	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg/día)	25 ml/kg	100-250
		>20 kg	55 ml/m <sup>2</sup> (5,5 g/m <sup>2</sup> )	2 ml/kg (200 mg/kg/día)	550 ml/m <sup>2</sup>	mg/kg/día
<b>OTC</b>	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg)	25 ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m <sup>2</sup> (5,5 g/m <sup>2</sup> )	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg)	550 ml/m <sup>2</sup>	
<b>ASS</b>	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg/día)	25 ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m <sup>2</sup> (5,5 g/m <sup>2</sup> )	2-4 ml/kg (200-400 mg/kg/día)	550 ml/m <sup>2</sup>	
<b>ASL</b>	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	–	25 ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m <sup>2</sup> (5,5 g/m <sup>2</sup> )	–	550 ml/m <sup>2</sup>	
<b>ARG1</b>	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	–	25 ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m <sup>2</sup> (5,5 g/m <sup>2</sup> )	–	550 ml/m <sup>2</sup>	
<b>HHH<sup>4</sup></b>	Sobrecarga	<20 kg	2,5 ml/kg (250 mg/kg)	–	25 ml/kg	–
		>20 kg	55 ml/m <sup>2</sup> (5,5 g/m <sup>2</sup> )	–	550 ml/m <sup>2</sup>	
<b>CIT2</b>	Mantenimiento	<20 kg	2,5-5 ml/kg (250-500 mg/kg)	2,5 ml/kg (250 mg/kg/día)	<b>SUERO SALINO</b>	–
		>20 kg	55 ml/m <sup>2</sup> (5,5 g/m <sup>2</sup> )	2 ml/kg (200 mg/kg/día)		

<sup>1</sup>Dosis máxima de BZ/FA 12 g. En pacientes en depuración exógena se puede subir la dosis de mantenimiento el 30-50%. <sup>2</sup>Dosis máxima de arginina 12 g y en CIT2 se puede dar hasta 15 g. <sup>3</sup>En déficits de NAGS y en algunos déficits de CPS que responden.

<sup>4</sup>En HHH es preferible utilizar citrulina vía oral en vez de arginina.

formas de presentación de los diferentes fármacos se encuentran recogidos en la *Tabla 5*.

Hay que evitar fármacos como ácido valproico, salicilatos o esteroides por inhibir la N-acetilglutamato sintetasa o aumentar el catabolismo proteico.

### Depuración exógena

Indicada en hiperamoniemia >400 µmol/L. Se puede empezar a preparar antes (250-400 µmol/L) en caso de inicio muy precoz, subida rápida del amonio, o cuando no haya habido respuesta al tratamiento en las 4 h previas. En adultos está indicada a partir de valores de amonio de 200 µmol/L.

Se elegirá aquella modalidad con la que se tenga más experiencia en el centro. La ideal en recién nacidos y lactantes es la hemodiafiltración (CVVHDF) y en segundo lugar la hemofiltración (CVVHF). La hemodiálisis intermitente es peor tolerada en pacientes con inestabilidad hemodinámica y la diálisis peritoneal es muy lenta y en pacientes inestables poco eficaz. Además, la nutrición enteral tendría que retrasarse. La exanguinotransfusión

está contraindicada ya que no es eficaz y retrasa la aplicación de la hemodiafiltración.

La técnica de la depuración exógena se hará según los protocolos de cada centro, no obstante en la *Tabla 7* se muestran una serie de recomendaciones para este tipo de situaciones.

Durante la depuración exógena, el tratamiento farmacológico se debe mantener e incluso subir la dosis de mantenimiento del BZ/FA un 30-50%, debido a pérdidas con la depuración, pero no se recomienda poner bolos repetidos. Asimismo la nutrición enteral a través de sonda nasogástrica o nasoyeyunal se puede mantener con el tratamiento depurador.

### Medidas de protección cerebral

La hipotermia aún está en fase de investigación, aunque ya se ha utilizado con buenos resultados en niños con hiperamoniemia neonatal debida a enfermedades del ciclo de la urea y acidemias orgánicas. En caso de utilizarse, habría que seguir los protocolos establecidos en cada hospital y valorar los riesgos/beneficios ya que podría dar problemas de



**TABLA 7.** Consideraciones técnicas en depuración exógena.

- Catéter de doble luz dependiendo del tamaño de las venas (aconsejable medir por ecografía). En neonatos hasta 4 kg, de 5,5 F y en lactantes mayores de 6,5-7 F en vena femoral o yugular
- Equipo de CVVHDF con vías neonatales y filtro de 0,2-0,3 m<sup>2</sup> para recién nacidos y lactantes pequeños y de 0,7 m<sup>2</sup> para >10 kg
- Purgar el sistema después del cebado inicial con albúmina al 5% en pacientes inestables o con sangre completa (con hematocrito nunca >40%, para evitar la coagulación del filtro)
- Heparinizar a 10-15 U/kg/h individualizando. En coagulopatía importante (TTPa >2 veces el control o trombopenia <50.000 valorar no anticoagular o emplear citrato)
- Flujo sanguíneo a 3-10 ml/kg/min (el máximo posible sin que provoquen presiones de entrada muy negativas, permitiendo un flujo constante)
- Flujo de diálisis inicial a alrededor de 1/3 del flujo de sangre, individualizando posteriormente
- Añadir dosis de filtración inicial a 35-40 ml/kg/h o menor según permita la situación (intentar mantener siempre fracciones de filtración <20%)

coagulación en pacientes con depuración exógena y por otra parte habría que posponer la nutrición enteral, muy importante en estos pacientes, hasta la finalización de la hipotermia.

Es importante tratar el edema cerebral con las medidas habituales: colocar la cabeza elevada a 30° en posición neutra; utilizar sedoanalgesia e intubación endotraqueal con asistencia respiratoria en caso de sospecha de hipertensión intracraneal o hiperamoniemia grave; evitar hipotensión e hipovolemia, añadiendo vasopresores en hipotensión arterial (noradrenalina); revisar dosis de arginina y citrulina que por su relación con el ciclo del óxido nítrico pueden producir hipotensión; evitar la hipotermia y la anemia; tratamiento intensivo de las crisis convulsivas si aparecen y evitar hiponatremia. Otros tratamientos se individualizarán en función del caso.

**Tratamiento a partir de las 24-48 h, tras normalización del amonio**

#### *Tratamiento nutricional*

Tras la retirada de las proteínas 48 h, o antes si tenemos valores de amonio normales, comenzare-

mos la administración de aminoácidos a 0,3 g/kg/día por vía parenteral junto a la perfusión de glucosa, lípidos (si se excluye un defecto en la oxidación de los ácidos grasos), minerales y oligoelementos a las dosis habituales. El objetivo es conseguir una ingesta calórica del 110% de las recomendaciones.

En cuanto el paciente lo permita se introducirá la nutrición enteral continua a través de sonda nasogástrica o nasoyeyunal. Los primeros días se pueden combinar nutrición parenteral y enteral según tolerancia digestiva. En días sucesivos se pueden fraccionar las tomas durante el día y dar nutrición enteral continua por las noches.

En el caso de que se sospeche una enfermedad del ciclo de la urea el aporte proteico, inicialmente en forma de aminoácidos esenciales, se irá subiendo progresivamente hasta 0,7 g/kg/día en neonatos y 0,5 g/kg/día en lactantes si los niveles de amonio son estables. Para ello utilizaremos fórmulas completas, bajas en proteínas y en las que el cuerpo proteico está en forma de aminoácidos esenciales (WND1®, WND2®, UCD Anamix Infant®). Después se van añadiendo proteínas naturales en forma de leche materna o fórmula de inicio, hasta llegar a la cantidad tolerada por el paciente que varía en función de la edad y la actividad enzimática residual. Para llegar a alcanzar el aporte calórico se añade una fórmula exenta en proteínas (PFD1®, PFD2® o Energivit®). Al alta el objetivo es que en recién nacidos y lactantes la mitad del aporte proteico sea en forma de aminoácidos esenciales y la otra mitad en forma de proteínas naturales. En el resto de los niños estos porcentajes de entrada podrían ser del 25% de aminoácidos esenciales y el 75% de proteínas naturales. Hay que comprobar antes del alta que con la alimentación prescrita tienen buena ganancia ponderal y mantienen valores de amonio inferiores a 50 µmol/L (80 en neonatos) y de glutamina inferiores a 600 µmol/L.

Si se sospecha acidemia propiónica o metilmalónica, las acidemias orgánicas que más frecuentemente dan hiperamoniemia, utilizaremos fórmulas especiales exentas en metionina-treonina-valina e isoleucina y añadiremos de forma progresiva las proteínas naturales comenzando con 0,3 g/kg/día y subiendo hasta alcanzar la tolerancia del paciente. En el resto de acidemias orgánicas utilizaremos las fórmulas específicas para cada una.



En caso de ausencia de tolerancia digestiva tendremos que continuar con la alimentación parenteral.

#### *Tratamiento farmacológico*

Una vez tengamos el diagnóstico definitivo el tratamiento será el específico de cada enfermedad y se retirarán los cofactores que no sean necesarios. Los quelantes del amonio (BZ/FA) y la arginina se mantienen en las enfermedades del ciclo de la urea, pasando la arginina a vía oral y sustituyendo el BZ/FA por fenilbutirato de sodio o de glicerol en cuanto la tolerancia del paciente nos lo permita y se retiran en el resto de los casos. También se retira la arginina en el déficit de arginasa y el HHH. En los déficits de CPS, OTC y HHH se puede sustituir total o parcialmente la arginina por citrulina a dosis de 100-200 mg/kg/día (dosis máxima 6 g). En el déficit de NAGS no es necesario hacer dieta, siendo suficiente el tratamiento con N-carbamilglutamato. En los déficits de ASL las dosis de arginina son superiores que en el resto, pudiendo oscilar entre 200 y 400 mg/kg/día. En la citrulinemia tipo 2 se pone una fórmula sin lactosa, suplementos con MCT y vitaminas liposolubles, se deja la arginina a 100-200 mg/kg/día y si es necesario también el FB.

#### **Descompensación o situaciones de riesgo en paciente con diagnóstico conocido de TCU**

Aquí nuevamente podemos encontrarnos ante distintas situaciones:

- Niño con TCU en situación de riesgo por intervención quirúrgica.
- Niño con TCU en situación de riesgo por enfermedad intercurrente (fiebre, vómitos, diarrea, decaimiento).
- Descompensación metabólica en niño diagnosticado de TCU.

#### **Situación de riesgo por intervención quirúrgica**

Es aconsejable programar las intervenciones quirúrgicas a primera hora de la mañana y en los primeros días de la semana, asegurándonos de que el niño está estable.

Para disminuir la producción exógena y endógena de amonio retiraremos las proteínas desde la noche anterior y prescribiremos un SG al 10% con iones a necesidades basales y ritmo de perfusión en función de la edad.

Se debe determinar amonio antes de quirófano, a la salida y posteriormente individualizar en función del caso.

Iniciar alimentación sin proteínas durante las primeras 24 horas y posteriormente introducir los aminoácidos esenciales primero y las proteínas naturales después siguiendo el régimen de emergencia del paciente con el objetivo de llegar en 3-4 días a su dieta normal.

Dejar el suero hasta que se compruebe que la tolerancia a la alimentación es buena y el amonio es normal.

#### **Situación de riesgo por enfermedad intercurrente**

Es la situación que nos encontramos con más frecuencia, los niños con TCU conocido que acuden a urgencias por fiebre, vómitos y disminución de la ingesta (*Figura 4*). En estos casos tendremos que hacer gasometría, electrolitos, urea y creatinina, transaminasas, coagulación y amonio, además de los estudios necesarios para el diagnóstico de la infección intercurrente (hemograma, PCR, hemocultivo, etc.).

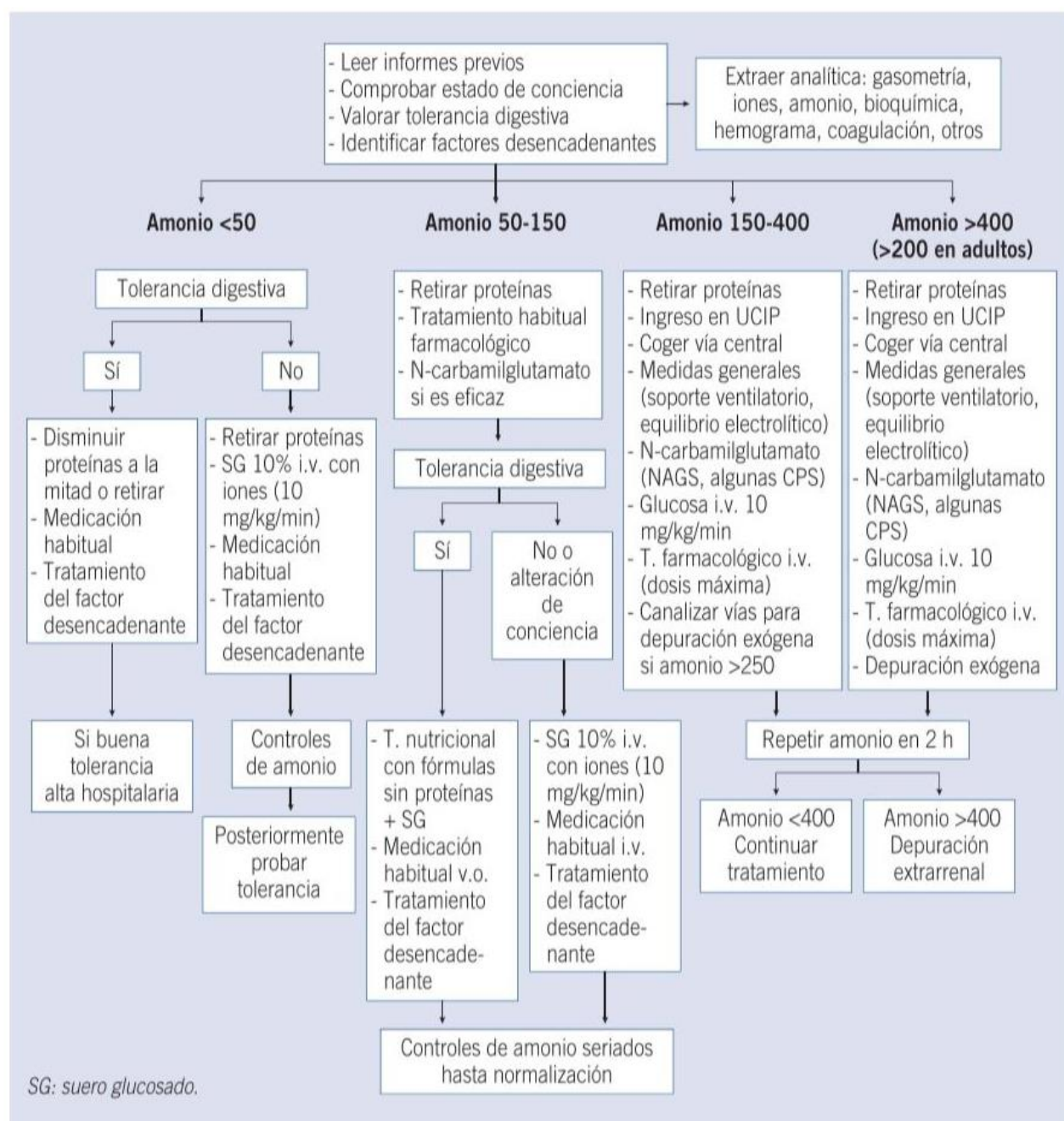
Si la analítica es normal valoraremos si puede tomar y tolerar la alimentación y medicación durante unas horas y si es así y la familia está de acuerdo se podrían ir de alta con el régimen de emergencia y consultar al día siguiente con su médico. Es muy importante insistir en que deben tomar su medicación habitual.

En caso de que la analítica esté alterada y/o el niño no tolere alimentación y/o medicación deberá quedar ingresado con una perfusión de SG 10% e iones al ritmo indicado según edad y peso. El tratamiento farmacológico variará en función del diagnóstico específico, los valores de amonio y la tolerancia digestiva (*Figura 4, Tablas 4 y 5*).

#### **Descompensación metabólica en niño con TCU conocido**

Los primeros síntomas de descompensación son los vómitos y la disminución del nivel de conciencia con letargia y confusión. En el caso de los adultos son habituales los síntomas psiquiátricos. Un signo precoz es la alcalosis respiratoria.

En estos casos tendremos que hacer gasometría, electrolitos, urea y creatinina, transaminasas, coagulación y amonio, además de los estudios necesarios para diagnosticar el factor desencadenante



**FIGURA 4.** Sospecha de hiperamoniemia en niño diagnosticado de enfermedad del ciclo de la urea.

de la descompensación (hemograma, PCR, hemocultivo, orina, etc.).

El niño deberá ingresar en planta o en la UCI en función de la situación clínica y los valores de amonio siguiendo el algoritmo indicado en la *Figura 4* y con el tratamiento farmacológico específico en función del diagnóstico (*Tabla 6*). En todo caso ya desde su llegada a urgencias se empezará con la perfusión de SG al 10% e iones al ritmo indicado

según edad y peso. Tener en cuenta que ante valores de amonio superiores a 150  $\mu\text{mol/L}$  se va a requerir una vía central para la administración BZ/FA intravenosos.

#### Recién nacido en riesgo de enfermedad del ciclo de la urea

En el caso de una embarazada con antecedente de hijo fallecido con enfermedad del ciclo de la urea



**TABLA 10.** Composición de la leche materna y fórmulas infantiles comerciales normoproteicas con menor contenido en proteínas naturales\*

	Energía (kcal/100 g)	H. de C. (g/100 g)	Proteína (g/100 g)	Grasa (g/100 g)	Forma de preparación	Aportes por 100 ml
<b>Leche materna</b>					A demanda después de la fórmula especial sin proteínas o extraída y medida	67 kcal 7-7,7 g de H de C 1,1 g de P 4,5 g de G
<b>Nidina 1 premium (Nestlé®)</b>	519	57,8 (lactosa)	9,6	27,7	1 cacito = 4,3 g por cada 30 ml (12,9%)	67 kcal 7,5 g de H de C 1,2 g de P 3,6 g de G
<b>Almirón Advance 1 (Almirón®)</b>	484	54 (lactosa + azúcares)	9,7	24,7	1 cacito = 4,5 g por cada 30 ml (13,6%)	66 kcal 7,3 g de H de C 1,3 g de P 3,4 g de G
<b>PULEVA bebé 1 (Puleva®)</b>	493	60,9 (lactosa + azúcares)	9,8	23,3	1 cacito = 4,5 g por cada 30 ml (13,3%)	66 kcal 8,1 g de H de C 1,3 g de P 3,1 g de G
<b>Nestlé Junior crecimiento (Nestlé®)</b>					<b>Líquida, reconstituida</b>	70 kcal 8,5 g de H de C 1,9 g de P 3,1 g de G
<b>Puleva Peques 2 líquida (Puleva®)</b>					<b>Líquida, reconstituida</b>	65 kcal 7,3 g de H de C 1,9 g de P 3,2 g de G
<b>Enfamil Premium 1 (Mead-Johnson®)</b>	510	55 (lactosa + azúcares)	10,7	28	1 cacito = 4,4 g por cada 30 ml (13,2%)	67 kcal 7,3 g de H de C 1,41 g de P 3,7 g de G

\*En caso de utilizar otra leche se deberán calcular los aportes en función de su composición nutricional.

- También se ha sugerido la suplementación con aminoácidos de cadena ramificada (BCAAs) en pacientes tratados con fenilbutirato. Se utilizarán preferentemente aquellas fórmulas que aporten además de aminoácidos, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales (Tabla 12).
- La cantidad total de producto debe repartirse entre 3-4 tomas al día para promover la utilización de los aminoácidos y prevenir la sobrecarga de nitrógeno en el ciclo.

#### Suplementación de vitaminas y minerales

- Los requerimientos de vitaminas y minerales para mantener un estado nutricional normal no suelen alcanzarse con dietas restrictivas que aporten entre un 0,5-1 g/kg/día de proteínas. Por ello, la

limitación en el consumo de proteínas naturales puede conllevar deficiencias de minerales como hierro, zinc, cobre, calcio y vitamina B<sub>12</sub> principalmente, así como de ácidos grasos esenciales (poliinsaturados de cadena larga, DHA y AA).

- Se deben aportar estos nutrientes con las fórmulas especiales sin proteínas y/o fórmulas con aminoácidos esenciales, con aceites ricos en ácidos grasos esenciales (aceite de girasol, soja, nuez, etc.) o mediante suplementos individuales de vitaminas, minerales, DHA y/o AA.

#### Monitorización del estudio nutricional

La monitorización clínica, bioquímica y nutricional del paciente es fundamental para asegurar que la ingesta de nutrientes y en especial de proteínas es adecuada, y por ello debe realizarse de forma



y que desconoce si el nuevo feto está o no afecto, lo primero sería intentar el diagnóstico prenatal en fase tardía para facilitar el manejo del nuevo hijo y averiguar cuándo fue el debut clínico del hijo anterior.

La madre se debe transferir a un hospital con unidad de enfermedades metabólicas y hay que contactar con el equipo de metabólicas, ginecología, farmacia, laboratorio, UCI neonatal y banco de sangre para tener todo preparado. El parto por cesárea minimiza el estrés metabólico y permite saber la hora del nacimiento.

En caso de que el hijo anterior hubiera debutado clínicamente en el periodo neonatal, se recomienda iniciar en la primera media hora una perfusión de SG al 10% a 4 ml/kg/h (6,6 mg/kg/min), para evitar que la caída fisiológica de glucosa ponga en marcha las vías catabólicas.

A las 4 h si el niño está asintomático se comienza la alimentación con leche materna o, en su defecto, fórmula baja en proteínas y con el cuerpo proteico en forma de aminoácidos esenciales (WND1®, UCD Anamix Infant®) y se administra una dosis de 50 mg/kg de fenilbutirato de sodio y 100 mg/kg de arginina. Se continúa así cada 6 horas hasta que el diagnóstico se conozca. A las 12 horas se hace la extracción para aminoácidos y estudio genético.

A las 6 h de vida se hace determinación de amonio:

- Amonio <80  $\mu\text{mol/L}$ : seguir con tomas de leche cada 3-4 h y determinaciones de amonio cada 6 h. Si a las 24 h el amonio sigue normal, retirar la perfusión.
- Amonio 80-150  $\mu\text{mol/L}$ : repetir amonio y si persisten estos valores cambiar la leche materna o la fórmula baja en proteínas por una fórmula sin proteínas y continuar con la perfusión. Monitorear amonio cada 6 h.
- Amonio >150  $\mu\text{mol/L}$  o el niño presenta síntomas: repetir inmediatamente el amonio. Suspender alimentación sin esperar el resultado. Subir la perfusión a 6 cc/kg/hora. Continuar con el tratamiento de hiperamoniemia aguda (*Figura 3*).
- Amonio >250  $\mu\text{mol/L}$ : ir consiguiendo acceso vascular y contactar con UCIP ya que la hemodiafiltración puede ser necesaria.

En caso de que un hijo anterior hubiera tenido un debut tardío, la perfusión de glucosa estaría indicada solo en caso de complicaciones en el parto. Si el parto fue normal se inicia la lactancia materna

o en su defecto fórmula de inicio y se realiza la determinación de amonio a las 6 h, y los aminoácidos y la extracción para el estudio genético a las 24 horas. Si el amonio es normal se prosigue con la lactancia materna y se repite cada 12-24 h hasta tener el diagnóstico definitivo. Si el amonio estuviera entre 80-150  $\mu\text{mol/L}$  y el niño clínicamente bien, se comienza con la perfusión de glucosa a 4 ml/kg/h, se cambia la leche materna por una fórmula sin proteínas y se hacen controles de amonio más frecuentes. Cuando el amonio se normalice se introducen las proteínas en cantidades bajas siguiendo las indicaciones del protocolo de hiperamoniemia sintomática. Si el amonio fuera mayor de 150 o el niño presentara síntomas se retiran las proteínas y se inicia la perfusión de glucosa y el tratamiento farmacológico de hiperamoniemia aguda.

## TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO DE LOS TRASTORNOS DEL CICLO DE LA UREA

---

### Tratamiento farmacológico

En los TCU la arginina se convierte en aminoácido esencial y, por tanto, todos los pacientes, excepto aquellos con 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 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 citoplasmáticos, citrulinemia y aciduria argininosuccínica, las dosis necesarias de arginina se pueden elevar a 200-400 mg/kg/día, debido a las importantes pérdidas urinarias de dichos aminoácidos. Los fármacos utilizados para el manejo crónico son el benzoato sódico, el fenilbutirato de sodio (FBNa) y el fenilbutirato de glicerol (FBG). El fenilacetato, tiene unas características organolépticas (olor desagradable) que le hacen poco apropiado para su utilización oral de forma crónica. Por ello, se utilizan el FBNa y el FBG, que son mejor tolerados. Este último ha sido ya aprobado por la FDA y por la EMA. Por cada mol de FBNa 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). Por cada mol de FBG se excretan tres de nitrógeno. La dosis media utilizada en el estudio en fase 2 fue de 313 mg/kg/día, con un rango entre 192 y 449 mg/kg/día. La forma de presentación es en líquido oral, frascos de 25 ml, con 1,1 g de FBG por ml. La dosis recomendada para pacientes que no han tomado previamente FBNa es de 9,4 g/m<sup>2</sup>/día para niños con superficie corporal <1,3 m<sup>2</sup> y 8 g/m<sup>2</sup>/día en pacientes con superficie corporal >1,3 m<sup>2</sup>. Se han descrito algunos efectos secundarios con el uso de estos fármacos tanto clínicos como analíticos. Tendencia a vómitos, mucositis, alteraciones del ciclo menstrual, olor anormal, acidosis/alcalosis, hipoalbuminemia, hipopotasemia, aumento de transaminasas, depleción de glicina (en el caso del benzoato) y disminución de los valores plasmáticos de aminoácidos ramificados. Con el FBG se han comunicado también cefalea, mareo y temblor. No se deben dar en embarazadas.

### Tratamiento nutricional

Los objetivos del tratamiento nutricional en fase de mantenimiento son: conseguir un crecimiento y desarrollo normal y buen control metabólico, prevenir la hiperamoniemia y los episodios de descompensación, proporcionar una buena calidad de vida y evitar los efectos secundarios y otras complicaciones de una dieta restrictiva. Ello se consigue con la restricción de las proteínas a la cantidad tolerada por el paciente, el aporte energético suficiente para evitar el catabolismo y la administración de aminoácidos esenciales y condicionalmente esenciales, para obtener un crecimiento adecuado. Además, hay que asegurar la ingesta de las cantidades recomendadas de vitaminas y minerales.

### Dieta baja en proteínas

Los requerimientos de proteínas y el nivel máximo de tolerancia varían con la edad, la velocidad de crecimiento, el tipo y la gravedad de la enfermedad y el uso de fármacos para disminuir el amonio. La cantidad de proteína natural tolerada por cada paciente debe ser determinada de forma individual en función de los niveles de amonio. El exceso de restricción proteica puede comprometer el crecimiento como consecuencia del desequilibrio de aminoácidos, y provocar un mal control metabólico e hiperamoniemia.

Las recomendaciones de la FAO/WHO/ONU 2007 sobre requerimientos proteicos pueden utilizarse como guía (Tabla 8).

1. Los requerimientos de proteínas de la FAO/WHO/ONU 2007, que establecen un '*nivel seguro de ingesta proteica*' calculado a partir de la media +2SD, son en general superiores a las ingestas reales de los pacientes con TCU tratados y, por tanto son adecuadas ingestas menores.
2. Como punto de partida, se puede empezar con 0,5-0,7 g/kg/día de proteínas totales y aumentar de forma gradual según tolerancia y evitando la hiperamoniemia, hasta lo recomendado para la edad.
3. Durante los primeros 6 meses de vida, la tolerancia proteica es mayor debido al intenso crecimiento y a una menor excreción de nitrógeno de la dieta a través del ciclo de la urea. Un objetivo adecuado podría ser alcanzar la estabilidad clínica del niño con una ingesta de proteínas alrededor de 1-1,5 g/kg/día (algunas guías sugieren 0,8 g/kg/día de proteína natural más aminoácidos esenciales).
4. A partir de los 6 meses, la tolerancia proteica es menor y los requerimientos de proteína por kg de peso disminuyen, independientemente del diagnóstico y de la gravedad de presentación.
5. Los ajustes posteriores necesarios se realizarán, con mayor o menor flexibilidad, según la situación clínica y estabilidad del paciente. En cualquier caso, el incremento en el aporte de proteínas debe realizarse de forma progresiva. Se recomienda que los cambios no superen más del 10% del aporte actual.
6. Para lograr un crecimiento adecuado, un buen control metabólico y garantizar la ingesta total de proteínas, se recomienda utilizar suplementos de aminoácidos esenciales.
7. Se debe repartir la cantidad diaria total de proteínas de forma equitativa en varias tomas.
8. Las proteínas naturales se aportan mediante una combinación de alimentos con alto valor biológico de proteínas, alimentos naturalmente bajos o libres de proteínas y alimentos especiales bajos en proteínas (Tabla 9).
9. Para lactantes, y hasta la introducción de la alimentación complementaria a los 5-6 meses, se combinará la lactancia materna o una fórmula de inicio, procurando elegir entre las que



tienen menos proteínas (*Tabla 10*), con la fórmula especial sin proteínas (*Tabla 11*), a la que puede añadirse o no una fórmula especial rica en aminoácidos esenciales (*Tabla 12*). Posteriormente se irán introduciendo de forma progresiva alimentos nuevos según la edad del paciente y según las modificaciones del beikost en el lactante sano (*Tabla 13*).

- Los productos especiales bajos en proteínas pueden ser adquiridos por los pacientes a través de las páginas web de las diferentes empresas que los fabrican (*Anexo 1*). Permiten introducir una gran variedad de sabores y texturas diferentes y forman parte de la provisión de energía exenta de proteínas.

#### Aporte suficiente de energía

Las recomendaciones de la FAO/WHO/ONU 2007 sobre los requerimientos energéticos (*Tabla 8*) pueden utilizarse como guía.

- Para alcanzar los requerimientos individuales se pueden utilizar preparados comerciales sin proteínas a base de hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales (*Tabla 11*).
- Aquellos pacientes que presenten dificultades en la alimentación (anorexia, aversión al alimento, problemas de alimentación de base neurológica, reflujo, vómitos, etc.) o disminución de la ingesta por procesos infecciosos recurrentes, precisarán la colocación de una sonda nasogástrica o botón de gastrostomía para alcanzar los requerimientos necesarios.
- Por otro lado, es importante evitar un exceso prolongado en la ingesta calórica diaria que conlleve al sobrepeso o a la obesidad. Los pacientes con movilidad reducida tienen un menor gasto energético.

#### Evitar periodos de ayuno prolongado

- La dieta se distribuirá en tomas cada 3-4 horas por el día (4-5 comidas al día).
- Además, serán necesarias una o varias tomas nocturnas según la edad, que aporten alrededor del 25% de la ingesta diaria de energía y proteína, para evitar el catabolismo durante el ayuno nocturno.
- Las tomas nocturnas pueden estar suplementadas, a partir del año de edad, con hidratos de

**TABLA 8.** FAO/WHO/ONU. Niveles seguros de ingesta de proteínas y requerimientos de energía de niños y adultos sanos (2007).

Meses	Ingesta de proteínas g/kg/día	Ingesta de energía kcal/kg/día		
		Edad	Chicas	Chicos
		Años		
1	1,77	0,5	81,3	80,0
2	1,50	2,5	79,8	83,2
3	1,36	5	72,9	75,3
6	1,31	10	59,3	65,7
12	1,14	15	46,1	55,0
		Años	>50 kg	
1,5	1,03	18 a 29	43,0	50,7
2	0,97	30 a 59	43,7	50,7
3	0,90	>70 kg		
4 a 6	0,87	18 a 29	38,0	43,7
7 a 10	0,92	30 a 59	35,4	41,8
		Chicos	Chicas	
11	0,91	0,90		
12	0,90	0,89		
13	0,90	0,88		
14	0,89	0,87		
15	0,88	0,85		
16	0,87	0,84		
17	0,86	0,83		

carbono de absorción lenta (almidón de maíz crudo). Pueden ser suficientes aportes de 0,5-1 g/kg por toma.

#### Suplementación de aminoácidos esenciales

- Los aportes de aminoácidos esenciales deben proporcionar entre un 20-30% del total de proteínas, y hasta un 50% en recién nacidos y lactantes, y en el déficit de arginasa.
- El porcentaje de aminoácidos esenciales puede ir disminuyendo con la edad del paciente y según su estabilidad clínica para aportar más cantidad de proteínas en forma de alimento natural.



**TABLA 9.** Alimentos naturales permitidos de forma libre, prohibidos y permitidos solo en cantidades determinadas en el paciente con TCU.

Grupos de alimentos	Libres	Prohibidos	Solo en cantidades permitidas
<b>Pan y cereales</b>	Tapioca, maicena, productos hipoproteicos (cereales de desayuno, pan, arroz, pasta, galletas, harinas)		Cereales y harinas infantiles, cereales de desayuno, pan, arroz, pasta, harinas
<b>Verduras</b>	Todas, excepto las prohibidas y las permitidas en cantidades determinadas	Habas tiernas, guisantes frescos, brotes de soja, alcachofa, coles de Bruselas	Patata, brócoli, coliflor, acelga, espinaca, champiñones, espárragos, judía verde
<b>Frutas</b>	Todas, excepto las prohibidas y las permitidas en cantidades determinadas	Fruta deshidratada o pasa (por ejemplo uvas pasas, ciruela pasa, higo seco). Coco	Plátano, aguacate
<b>Leche y derivados</b>	Ninguno		Leche, yogur, <i>petit-suis</i> , queso y postres lácteos
<b>Carnes y derivados</b>	Ninguno	Todas	
<b>Pescados y mariscos</b>	Ninguno	Todos	
<b>Legumbres</b>	Ninguno	Todos (lentejas, garbanzos, alubias, guisantes secos, soja)	
<b>Frutos secos</b>	Ninguno	Todos (almendras, avellanas, cacahuetes, pistachos, castañas)	
<b>Grasas</b>	Todas (aceites, mantequilla, margarina)		Mayonesa (según marca y formas de preparación)
<b>Dulces y postres</b>	Azúcar, miel, mermelada, compota, confitura, dulce de membrillo, helados de hielo o fruta, pastelería casera a base de alimentos permitidos, caramelos de azúcar, jarabes de frutas	Galletas, bollería y repostería casera o comercial que contenga entre sus ingredientes alimentos no permitidos. Helados con leche, merengue, huevo o gelatina. Chocolate, caramelos con leche, productos con gelatina	
<b>Bebidas</b>	Limonadas, zumos de fruta natural y zumos comerciales sin leche, infusiones		
<b>Condimentos</b>	Sal, pimienta, vinagre, especias (tomillo, laurel, mostaza, comino, canela, etc.)		
<b>Otros</b>	Caldos caseros filtrados	Caldos concentrados de carne o pescado	

**TABLA 12.** Fórmulas especiales con aminoácidos esenciales, hidratos de carbono, lípidos, vitaminas y ácidos grasos esenciales.

	Energía (kcal)/100 g	Hidratos de carbono (HC) (g/100 g)	Proteína en forma de aminoácidos esenciales (P) (g/100 g)	Grasa (G) (g/100 g)	Forma de preparación	Aportes por 100 ml
<b>WND-1 (Mead- Johnson®)</b>	500	60 (polímeros de glucosa/ almidón de maíz modificado/ azúcares)	6,5	26 (4 g ác. linoleico y 340 mg ác. a-linolénico, 88 mg de DHA y 175 mg AA)	1 cacito = 4,5 g cada 30 ml (13,5%)	68 kcal 8,1 g de HC 0,8 g de P 3,5 g de G
<b>WND-2 (Mead- Johnson®)</b>	410	71 (polímeros de glucosa/ azúcares/ almidón de maíz modificado)	8,2 (AAS esenciales)	10,2 (5,8 g ác. linoleico y 700 mg ác. a-linolénico)	1 cacito = 14,5 g cada 60 ml (20,8%)	85 kcal 14,8 g de HC 1,7 g de P 2,1 g de G
<b>UCD Anamix Infant (Nutricia®)</b>	495	56 (jarabe de glucosa y azúcar)	7,5	26,4 (4,65 g ác. linoleico y 0,48 g ác. a-linolénico)	1 cacito = 5 g por cada 30 ml (15%)	74 kcal 8,4 g de HC 1,1 g de P 4 g de G
<b>UCD Anamix Junior (Nutricia®)</b>	385	46 (jarabe de glucosa y azúcar)	12	17 (2,78 g ác. linoleico y 0,73 g ác. a-linolénico)	1 cacito = 15 g por cada 50 ml (24,6%)	92 kcal 11,3 g HC 2,9 g de P 4,1 g de G

poner de las fórmulas especiales sin proteínas o módulos hidrocarbonados necesarios. En caso de acudir al hospital, deberán llevar consigo, además del régimen de emergencia, el informe clínico, el protocolo de descompensación y los productos de alimentación especial. Siempre que lo consideren necesario pueden contactar por teléfono con la unidad especializada para consultar la actuación más adecuada en cada caso.

### Tratamiento nutricional de la citrulinemia tipo II

El déficit de citrina, debido a mutaciones en el gen *SLC25A13*, da lugar en el periodo neonatal a un cuadro de colestasis intrahepática (NICCD) que puede conducir incluso al trasplante hepático, y en el adulto a la citrulinemia tipo II (CTLN2) que se presenta con síntomas psiquiátricos o encefalopatía

aguda. Esta entidad debe ser mencionada aparte dada la gran diferencia en la forma de presentación y tratamiento con respecto al resto de las enfermedades.

En este caso el paciente debe ser tratado con una dieta restringida en lactosa-galactosa baja en hidratos de carbono y rica en proteínas y ácidos grasos de cadena media, que aporte entre 2,5-3,5 g/kg/día de proteínas totales y las calorías necesarias para la edad y peso según las recomendaciones de la FAO/OWHO/ONU 2007.

### TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático debe considerarse en las formas graves de debut neonatal y en aquellos casos



**TABLA 11.** Fórmulas sin proteínas (hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales).

	Energía (kcal/100 g)	Hidratos de carbono (HC) (g/100 g)	Grasa (G) (g/100 g)	Forma de preparación	Aportes por 100 ml
<b>PFD-1</b> (Mead-Johnson®)	530	60 (polímeros de glucosa, almidón de maíz, sacarosa)	32 (4,9 g de ác. linoleico y 400 mg de ác. a-linolénico; 95 mg DHA y 190 mg AA)	1 cacito = 4,5 g por cada 30 ml (13,5%)	69 kcal 7,9 g de HC 4,1 g de G
<b>PFD-2</b> (Mead-Johnson®)	400	88 (glucosa)	4,8 (2,3 g de ác. linoleico y 0,28 g de ác. a-linolénico)	1 cacito = 14,9 g por cada 60 ml (21,3%)	85 kcal 18,7 g de HC 1,02 g de G
<b>Energivit</b> (Nutricia®)	492	66,7 (jarabe de glucosa)	25 (4,13 g ác. linoleico y 0,41 g ác. a-linolénico)	1 cacito = 5 g por cada 30 ml (15%)	74 kcal 10 g de HC 3,75 g de G
<b>KCALIP</b> (Casen Fleet®)	529	71,5 (maltodextrina)	27 (2,8 g de ác. linoleico y 0,5 g de linolénico)	1 cacito = 10 g por cada 90 ml (10%)	52,9 kcal 7,1 g de HC 2,7 g de G

periódica y de forma más rigurosa cuanto menor sea la tolerancia y el aporte proteico, y cuanto mayor sea el uso de fármacos para mantener los niveles de amonio normales.

Debe valorarse el crecimiento, la apariencia del pelo, piel y uñas y los valores de amonio, aminoácidos, albúmina, prealbúmina, transferrina y el total de proteínas. La monitorización de los aminoácidos en plasma permite determinar la proporción óptima de los suplementos de aminoácidos esenciales en el total de proteínas de la dieta.

La recogida de datos de la dieta puede realizarse mediante un cuestionario de 24 horas o a través de un registro de alimentación de 3 a 5 días previos a la consulta con detalles cuantitativos de la dieta que deberán ser analizados con un programa de cálculo adecuado (Odimet®, Diet Source®, Dietowin®). Los registros más largos permiten descubrir los repartos desiguales de proteínas a lo largo del día para realizar las recomendaciones oportunas.

### Educación nutricional de las familias y régimen de emergencia

Los padres y pacientes deben aprender a calcular las proteínas naturales y la energía que le aportan

diariamente los alimentos que constituyen la dieta, como garantía del cumplimiento del tratamiento nutricional prescrito.

En situaciones de riesgo de descompensación (fiebre, infecciones, vómitos, diarrea, anorexia, ayuno prolongado, vacunas, cirugía, etc.) se debe iniciar en casa y de forma inmediata, incluso ante la necesidad de acudir al hospital, un régimen de alimentación especial llamado "Régimen de emergencia ambulatorio" (Anexo 2), individualizado y previamente confeccionado y comentado por los facultativos. Consiste en la eliminación completa de las proteínas de la dieta durante 24 horas, su reintroducción progresiva con la mejora de la sintomatología clínica (por ejemplo 1/3, 1/2... del aporte habitual) y en el aporte extra de energía (100-110% RDA) para evitar el catabolismo. La reintroducción de proteínas puede hacerse inicialmente a expensas exclusivamente de aminoácidos esenciales (0,5 g/kg/día), dado que producen menor carga de nitrógeno. Se recomendarán tomas frecuentes y de pequeño volumen que sean bien toleradas. Los padres y pacientes deben reconocer estas situaciones y conocer las instrucciones del manejo nutricional que deben llevar a cabo, así como dis-

**TABLA 13.** Pauta de introducción de la alimentación complementaria en el paciente con dieta restringida en proteínas naturales.

Edad (meses)	Alimento	Pauta de inicio	Alimento no permitido
0-12	Fórmula especial* + lactancia materna o fórmula de inicio**	Tomas cada 3-4 horas según edad	Cualquier otra fórmula de leche artificial no recomendada
4-5	Cereales en polvo hipoproteicos o maicena cocida (según necesidades y peso del niño)	2 cacitos en 1 o 2 tomas del día. Disuelto en el biberón del preparado o en papilla espesa si es con maicena	Cereales infantiles. Galletas normales
5-6	Papilla de fruta. Puré de verdura cocida. Aceite de oliva en crudo	Volumen inicial 50-100 g en 1-2 tomas del día. Frutas: manzana, pera, jugo de naranja y mandarina, <i>plátano (poca cantidad)</i> . Verduras: zanahoria, puerro, calabacín, calabaza, berenjena, judía verde, apio, tomate, cebolla, pimiento verde, nabo, batata, <i>patata (poca cantidad)</i> . Inicialmente empezar mezclando 2 distintas y después introducir el resto de 1 en 1 y separadas cada 3-4 días	Frutas con pelo. Zumos comerciales. Hortalizas de hoja verde, coles y espárragos. Guisantes
6-8	Yogur Mi Primer Danone® (en cantidad permitida)	***En sustitución de parte de la fórmula de inicio	
8-10	Galleta hipoproteica. Pan hipoproteico	Ofrecer en la merienda o con el puré en la comida	Galletas o pan normal
9	Yogur natural sin azucarar (en cantidad permitida)	***En sustitución de parte de la fórmula de inicio	
12	Hortalizas de hoja verde. Verduras y frutas en trocitos. Pasta, arroz y sémolas hipoproteicas. Leche de crecimiento (+1 año)*** Cereales en copos hipoproteicos	Introducir acelga, espinaca, grelo, berza, etc. Elaborar platos con productos hipoproteicos y verduras y hortalizas	
18	Frutas con pelo. Espárragos, coles, champiñones. Queso de untar graso***		

\*Fórmula especial sin proteínas a base de hidratos de carbono, lípidos, vitaminas, minerales y ácidos grasos esenciales + fórmula especial rica en aminoácidos esenciales. \*\*El volumen total de lactancia materna o fórmula de inicio será pautada y determinada por el especialista en función de la tolerancia individual. \*\*\*Para variar la alimentación se puede sustituir parte de la fórmula de inicio por un producto lácteo (según indicación).

que presentan recaídas a pesar del tratamiento. La supervivencia de los pacientes trasplantados por un TCU es del 93% al año, del 89% a los 5 años y del 87% a los 10 años, independientemente de la edad del trasplante. Por otra parte, los niños en tratamiento médico requieren un seguimiento más estrecho y

tienen riesgo de padecer descompensaciones, que pueden conducir a un peor resultado neurológico. La decisión se debe hacer de forma individualizada, valorando los riesgos y beneficios para el paciente. Se han comunicado mejores resultados neurológicos en los casos trasplantados antes del año.



## TRATAMIENTO EN EL EMBARAZO, PARTO Y POSTPARTO

Cada vez son más las pacientes con TCU que llegan a la vida adulta y se plantean tener descendencia. En el *Anexo 3* se muestra el protocolo de actuación durante el embarazo, parto y postparto.

## SEGUIMIENTO

### Clínico

1. Durante el ingreso inicial al diagnóstico, hay que informar a diario a los padres y aprovechar para tener las entrevistas necesarias con la dietista y con la psicóloga.
2. Una vez estabilizado el paciente y dado de alta, el seguimiento inicial en Consultas Externas se recomienda que sea mensual durante los primeros 6 meses, y luego a los 9 y 12 meses, siguiendo posteriormente cada 3-4 meses en función del equilibrio metabólico conseguido en cada paciente.

### Amonio

1. Evaluación inicial al diagnóstico: determinaciones con la frecuencia necesaria en función de la gravedad y de la estabilidad metabólica, hasta la normalización.
2. Posteriormente: cada semana durante los primeros tres meses de vida (para las formas de presentación neonatal), espaciando a cada dos semanas hasta los 6 meses, y después mensualmente hasta el primer año de vida. A partir de entonces, si el paciente está estable, los controles pueden ser trimestrales.

### Aminoácidos en plasma y orótico en orina

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

### Evaluación metabólica y nutricional

1. Hemograma y ferritina plasmática: determinación a los 6, 9 y 12 meses, y posteriormente cada 6 meses (la síntesis normal del grupo heme

requiere concentraciones adecuadas de glicina, por lo que se recomienda vigilancia especial en pacientes tratados con benzoato sódico).

2. Albúmina y prealbúmina plasmáticas cada 6 meses.
3. Carnitina plasmática total y libre cada 6 meses.
4. Glucosa, ionograma, calcio, fosfato, magnesio, urea, creatinina, ácido úrico, y perfil lipídico, cada 6 meses.
5. Equilibrio ácido-base y transaminasas cada 3 meses, junto con la determinación de amonio plasmático.
6. Vitaminas (A, D, E, vit B<sub>12</sub>, y folato), oligoelementos (selenio, zinc), y ácidos grasos esenciales (PUFAs), anualmente.

### Crecimiento (en coordinación con pediatra de Atención Primaria)

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

### Desarrollo psicomotor

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

### Estudios de imagen

1. Edad ósea ± densitometría ósea anual/bianual a partir de los 4-5 años.
2. RM cerebral (formas neonatales y en función de la gravedad del debut) a los 6, 12 meses, y a los 3 años. Posteriormente, depende del grado de control y de la afectación clínica).

### Monitorización regular sugerida (a partir del año de vida)

#### 1. Controles mínimos indispensables:

– *Trimestrales:*

- Amonio.
- Equilibrio ácido-base.
- Ionograma.
- Transaminasas.

– *Semestrales:*

- Aminoácidos plasmáticos (2-4 veces x año).
- Carnitina plasmática.
- Bioquímica general básica y hemograma.



- *Anuales:*
  - Edad ósea ± densitometría ósea.
  - Evaluación psicométrica (Bayley, WISC) en función de la edad.

## 2. **Controles recomendados:**

- *Semestrales:*
  - Prealbúmina.
  - Proteína transportadora del retinol (RBP).
  - Orótico/orotidina en orina.
- *Anuales:*
  - Selenio, zinc, vit B<sub>12</sub>, folato, vit A, E, D.
  - Perfil de ácidos grasos esenciales (PUFAs).

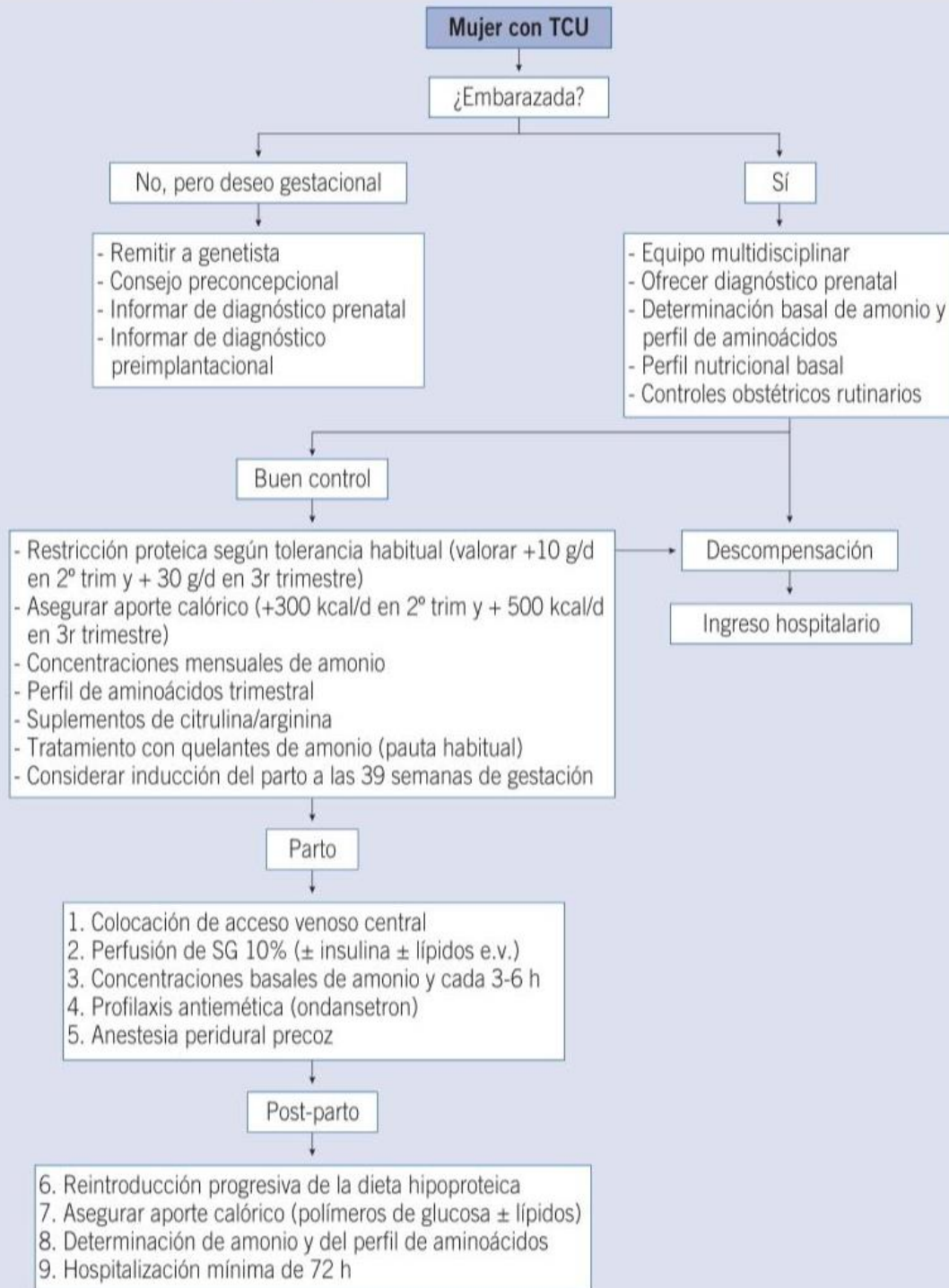
## BIBLIOGRAFÍA

1. Pintos Morell G, Vilaseca Busca MA, Briones Godino P, Sanjurjo Crespo. Protocolo de diagnóstico y tratamiento de los trastornos del ciclo de la urea. Protocolos de la Asociación Española para el Estudio de los Errores Congénitos del Metabolismo (AECOM) <http://ae3com.eu/protocolos/protocolo1.pdf>
2. Couce ML, Bustos G, García-Alix A, Lázaro A, Martínez-Pardo M, Molina A, et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento urgente de hiperamonemia neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(2): 183-8.
3. Protocolo Hispano-Luso de diagnóstico y tratamiento de las hiperamoniemias en pacientes neonatos y de más de 30 días de vida. 2ª ed. Madrid: Ergon; 2009.
4. Häberle J, Boddaert N, Burlina A, Chakrapani A, Dixon M, Huemer M, et al. Suggested guidelines for the diagnosis and management of urea cycle disorders. *Orphanet J Rare Dis*. 2012; 7: 32.
5. Häberle J, Rubio V. Hyperammonemias and related disorders. In: Blau N, Duran M, Gibson KM, Caro Dionisi-Vici, editors. *In Physician's guide to the diagnosis, treatment and follow-up of inherited metabolic disorders*. Springer: Heidelberg; 2014. p. 47-62.
6. Zschocke J, Hoffman GF, editors. *In Vademecum Metabolicum. Diagnosis and Treatment of Inborn Errors of Metabolism*. Milupa Metabolics 3<sup>rd</sup> ed. Germany; 2011.
7. British Inherited Metabolic Diseases Group (BIMDG). Emergency guidelines. Management of a baby at risk of hyperammonaemia (undiagnosed) at birth. Last reviewed Jan 2013. <http://www.bimdg.org.uk/site/guidelines.asp>
8. Lilliu F. Treatment of organic acidurias and urea cycle disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010; 23(S3): 73-5.
9. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr*. 2001; 138: S30-9.
10. Leonard JV, Morris AAM. Diagnosis and early management of inborn errors of metabolism presenting around the time of birth. *Acta Paediatr*. 2006; 95: 6-14.
11. Westrope C, Morris K, Burford D, Morrison G. Continuous hemofiltration in the control of neonatal hyperammonemia: a 10-year experience. *Pediatr Nephrol*. 2010; 25: 1725-30.
12. Spinale JM, Laskin BL, Sondheimer N, Swartz SJ, Goldstein SL. High-dose continuous renal replacement therapy for neonatal hyperammonemia. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28: 983-6.
13. Picca S, Dionisi-Vici C, Bartuli A, De Palo T, Papadia F, Montini G, et al. Short-term survival of hyperammonemic neonates treated with dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2015; 30(5): 839-47.
14. Bunchman TE, Barletta GM, Winters JW, Gardner JJ, Crumb TL, McBryde KD. Phenylacetate and benzoate clearance in a hyperammonemic infant on sequential hemodialysis and hemofiltration. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22: 1062-5.
15. Häberle J. Clinical practice. The management of hyperammonemia. *Eur J Ped*. 2011; 170: 21-34.
16. Niemi AK, Enns GM. Sodium phenylacetate and sodium benzoate in the treatment of neonatal hyperammonemia. *NeoReviews*. 2006; 7(9).
17. Jones S, Reed CAB, Vijay S, Walter JH, Morris AAM. N-Carbamylglutamate for neonatal hyperammonemia in propionic acidemia. *J Inherit Metab Dis*. 2008; 31 Suppl 2: S219-22.
18. Filippi L, Gozzini E, Fiorini P, Malvagia S, la Marca G, Donati A. N-Carbamylglutamate in emergency management of hyperammonemia in neonatal acute onset propionic and methylmalonic aciduria. *Neonatology*. 2010; 97: 286-90.
19. Daniotti M, la Marca G, Fiorini P, Filippi L. New developments in the treatment of hyperammonemia: emerging use of carglumic acid. *Int J Gen Med*. 2011; 4: 21-8.
20. Lichter-Konecki U, Nadkarni V, Moudgil A, Cook N, Poeschl J, Meyer MT, et al. Feasibility of adjunct therapeutic hypothermia treatment for hyperammonemia and encephalopathy due to urea cycle disorders and organic acidemias. *Mol Genet Metab*. 2013; 109(4): 354-9.
21. Singh RH. Nutritional management of patients with urea cycle disorders. *J Inherit Metab Dis*. 2007; 30: 880-7.
22. Matoori S, Leroux JC. Recent advances in the treatment of hyperammonemia. *Adv Drug Deliv Rev*. 2015; 90: 55-68.
23. Häberle J, McCandless SH. Orphan drugs in development for urea cycle disorders: current perspectives.



- Dove Press Journal. Orphan Drugs: Research and Reviews. September 2014.
24. Lichter-Konecki U, Diaz GA, Merritt JL, Feigenbaum A, Jomphe C, Marier JF, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *Mol Genet Metab.* 2011; 103: 323-9.
25. Smith W, Diaz GA, Lichter-Konecki U, Berry SA, Harding CO, McCandless SE, et al. Ammonia control in children with urea cycle disorders (UCDs); Phase 2 comparison of sodium phenylbutyrate and glycerol phenylbutyrate. *J Pediatr.* 2013; 162: 1228-34.
26. Häberle J. Carglumic acid for the treatment of N-acetylglutamate synthase deficiency and acute hyperammonemia. *Expert Rev Endocrin Metab.* 2012; 7: 263-71.
27. Martín-Hernández E, Aldámiz-Echevarría L, Castejón-Ponce E, Pedrón-Giner C, Couce ML, Serrano-Nieto J, et al. Urea cycle disorders in Spain: an observational, cross-sectional and multicentric study of 104 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 187-200.
28. Martinelli D, Diodato D, Ponzi E, Monné M, Boenzi S, Bertini E, et al. The hyperornithinemia-hyperammonemia-homocitrullinuria syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2015; 10: 29.
29. Martinelli D. Disorders leading to an impairment of the urea cycle and hyperammonemia. *Journal of Pediatric Biochemistry* 2014; 4: 45-55.
30. Baumgartner MR, Hörster F, Dionisi-Vici C, Haliloglu G, Karall D, Chapman KA, et al. Proposed guidelines for the diagnosis and management of methylmalonic and propionic acidemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2014; 9: 130.
31. Vitoria I, Dalmau J, Ribes C, Rausell D, García AM, López-Montiel J, et al. Citrin deficiency in a Romanian child living in Spain highlights the worldwide distribution of this defect and illustrates the value of nutritional therapy. *Mol Genet Metab.* 2013; 110: 181-3.
32. Bijarnia-Mahay S, Häberle J, Rüfenacht V, Shigematsu Y, Saxena R, Verma IC. Citrin deficiency: A treatable cause of acute psychosis in adults. *Neurol India.* 2015; 63: 220-2.
33. 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: S79-85.
34. Wilcken B. Problems in the management of urea cycle disorders. *Mol Genet Metab.* 2004; 81: S86-91.
35. 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: S19-25.
36. 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.
37. Mendez-Figueroa H, Lamance K, Sutton VR, Aagaard-Tillery K, Van den Veyver I. Management of ornithine transcarbamylase deficiency in pregnancy. *Am J Perinatol.* 2010; 27(10): 775-84.
38. Lamb S, Aye CY, Murphy E, Mackillop L. Multidisciplinary management of ornithine transcarbamylase (OTC) deficiency in pregnancy: essential to prevent hyperammonemic complications. *BMJ Case Rep.* 2013; 2013.
39. Yu L, Rayhill SC, Hsu EK, Landis CS. Liver Transplantation for Urea Cycle Disorders: Analysis of the United Network for Organ Sharing Database. *Transplant Proc.* 2015; 47: 2413-8.
40. Campeau PM, Pivalizza PJ, Miller G, McBride K, Karpen S, Goss J, et al. Early orthotopic liver transplantation in urea cycle defects: follow up of a developmental outcome study. *Mol Genet Metab.* 2010; 100 Suppl 1: S84-7.
41. Posset R, Garcia-Cazorla A, Valayannopoulos V, Teles EL, Dionisi-Vici C, Brassier A, et al.; Additional individual contributors of the E-IMD consortium. Age at disease onset and peak ammonium level, rather than interventional variables predict the neurological outcome in urea cycle disorders. *J Inher Metab Dis.* 2016; 39(5): 661-72. PMID: 27106216.
42. Unsinn C, Das A, Valayannopoulos V, Thimm E, Beblo S, Burlina A, et al. Clinical course of 63 patients with neonatal onset urea cycle disorders in the years 2001-2013. *Orphanet J Rare Dis.* 2016; 11(1): 116.

### ANEXO 3. Gestación, parto y postparto.





## ANEXO 1. Productos especiales bajos en proteínas.

- [www.nutricia.es](http://www.nutricia.es) Gama Loprofin. Tel. 900 211 088
- [www.taranis-nutrition.com](http://www.taranis-nutrition.com) (Francia)
- <http://www.mevalia.com/es/> (Alemania) Tel. 800 67 80 18 [info@mevalia.com](mailto:info@mevalia.com)
- <http://www.sanavi.com/> Gama Harifen Tel. 958 45 71 27 [sanavi@sanavi.com](mailto:sanavi@sanavi.com)
- <http://www.aproten.it/> (Italia) Telf. 800 318 357

## ANEXO 2. Ejemplo de régimen de emergencia ambulatorio 1.000 kcal/día.

	Fórmula infantil*	WND-1®**	PFD-1®***	Agua (ml al 14,8%)
<b>DÍA 3</b> PNAVB 2 g/día AA esenciales 2 g	5 cacitos (22 g)	7 cacitos (31,5 g)	31 cacitos (140 g)	1.300
<b>DÍA 2</b> PNAVB 1 g/día AA esenciales 1 g	2 cacitos y 1/2 (11 g)	3 cacitos y 1/2 (16 g)	37 cacitos (166 g)	1.300
<b>DÍA 1</b> PNAVB 0 g/día AA esenciales 0 g	0	0	43 cacitos (193 g)	1.300

\*Fórmula infantil que aporta las PNAVB (cálculo realizado con Nidina 1 Premium. Podrá elegirse otra fórmula y calcular los aportes en función de su composición).

\*\*Fórmula especial rica en aminoácidos esenciales. Podrá elegirse otra fórmula y calcular los aportes en función de su composición.

\*\*\*Fórmula sin proteínas: hidratos de carbono, lípidos y micro nutrientes. Podrá elegirse otra fórmula y calcular los aportes en función de su composición.

**PAUTA DE ALIMENTACIÓN:** el preparado se repartirá en 8-12 tomas que se darán cada 2-3 horas durante el día y durante la noche. Si la tolerancia es buena se va aumentando el intervalo entre tomas. Siempre que sea posible se debe mantener alimentación oral, incluso con suero intravenoso.

**En caso de aplicación de la dieta de emergencia no debe permanecer más de 24 horas con el régimen de 0 g de proteínas y debe estar siempre supervisado por un médico.**